

De impact van MND (ALS) op taal: Verder bewijsmateriaal. Thomas H. Bak en John R. Hodges.

Samenvatting :

Het klinkt misschien verrassend dat MND - dat door velen nog steeds beschouwd wordt als het meest uitgesproken voorbeeld van een zenuwdegeneratieve ziekte die selectief ingrijpt op het motorisch systeem en die daarnaast de andere sensorische functies spaart, net zoals trauwens ook de cognitieve vermogens – een opmerkelijke invloed kan hebben op taal. In dit artikel hopen wij te kunnen aantonen dat taal disfunctie niet alleen een uitgesproken en goed gedocumenteerd symptoom is bij een aantal MND patiënten, maar eveneens dat het bestuderen van taal in MND een aantal interessante theoretische vraagstukken over de voorstelling van taal en conceptuele kennis in het brein kan documenteren. Na een korte inleiding waarin klinische en pathologische aspecten van de ziekte worden uitgelijnd, bespreken wij de beschikbare gegevens in de literatuur omtrent taal disfunctie in MND. Daarna stellen wij linguïstische gegevens voor uit onze eigen studie met zeven MND/dementie/afasie syndroom patiënten en toegespitst op de dissociatie tussen zelfstandig naamwoord- en werkwoordgebruik. Om de klinische, neuropsychologische en linguïstische aspecten van MND te illustreren, beschrijven wij meer gedetailleerd patiënt E.N., een pathologisch erkend geval van MND/dementie. Tenslotte proberen wij de aard te karakteriseren van de linguïstische verslechtering door MND in het licht van de debatten die tegenwoordig gevoerd worden over de onderliggende mechanismen van de zelfstandig naamwoord/werkwoord dissociatie.

Sleutelwoorden : MND, frontotemporale dementie, taal, afasie, vervaagd werkwoord gebruik.

1. Taalbetrokkenheid in MND: Gegevens uit het verleden en toekomstige perspectieven.

Par. 1 : Een fundamentele beperking bij neuropsychologische schadestudies bij mensen is het feit dat in vele traditioneel onderzochte patronen het type en de omvang van hersenschade primordiaal bepaald worden door de locatie van de schade. De omgeving van de slagader bij hartaanvallen, de omgeving van de wonde bij een trauma of de plaats van het gezwel bij tumoren zijn plaatsen die vaak een beperkte relatie hebben met de functionele architectuur van de onderliggende breinregio's. Naburige omgevingen van verschillende embryologische origine, met verschillende functies en divergerende patronen van verbondenheid kunnen op dezelfde wijze betrokken zijn of worden. De uitgebreide en heterogene groep van neurodegeneratieve ziekten opent de weg naar een afwijkende benadering van de studie van de relatie tussen de structuur en de functie van het brein. Want in tegenstelling tot tumoren of beroerten kunnen neurodegeneratieve ziektebeelden geïnterpreteerd worden als systeemdegeneraties, die uiteen liggende gedeelten van het zenuwstelsel beïnvloeden. Meer bepaald worden hier eerder uiteen liggende domeinen bedoeld die functioneel met mekaar verbonden worden via lange-afstands aansluitingen dan bestaande verbindingen van topografische nabijheid. Die specifieke studie kan daarom wellicht bijdragen tot belangrijke inzichten in het functioneren van het brein.

Par. 2 : MND, hier begrepen als een term die meer omvat dan ALS, is een progressieve neurodegeneratieve toestand die selectief delen van het zenuwstelsel, die betrokken zijn op het plannen en uitvoeren van bewegingen, aantast. Pathologische veranderingen kunnen aangetroffen worden in verschillende, dikwijls uiteengelegen delen van het zenuwstelsel betrokken op beweging, van motorische gebieden van de hersenschors, over de hersenstam (bijvoorbeeld de XIIde hersenzenuw, de ondertongzenuw) tot de buitenste voorhoornen van het ruggenmerg. Anders bekeken echter, blijven nabijgelegen anatomische structuren die betrokken zijn op andere functies (bijvoorbeeld zintuiglijke) grotendeels vrij van nadelige

invloeden. Recentelijk nog werden toenemende aantallen van gevallen vastgesteld van MND en van met MND te associëren dementie veroorzaakt door ubiquitin-positieve insluitingen (1). (1) *Ubiquitin systeem: Het ubiquitin systeem voert selectieve degradaties uit van heel wat kortbestaande proteïnes in bepaalde cellen. De door ubiquitin gestuurde degradatie van regelende proteïnen speelt een belangrijke rol in onder meer regulering door transcriptie, DNA herstel, celgroei en signaal- en immuunfunctie. De kennis daarover speelt een rol bij het ontwikkelen van geneesmiddelen, in de diagnose-opbouw en de behandeling van bepaalde verstoringen gaande van neurodegeneratie tot kanker.*

Die verstoringen kunnen gelokaliseerd worden op verschillende plaatsen van het zenuwstelsel maar zij hebben typisch te maken met de getande strook in de middenrand van het hersendeel hippocampus (zie ook Par 12). Gelijkaardige veranderingen werden eveneens beschreven bij patiënten die geen symptomen of tekenen van MND vertoonden en het exacte pathologische belang daarvan blijft nog onbekend.

Par. 3 : Het klinische beeld van MND is in grote mate karakteristiek: het combineert piramidale tekens (2) zoals spastische parese (gedeeltelijke, onvolledige verlamming) en bruuske reflexen (die volgen uit de beschadiging van de bovenste motorische neuronen) met spieraftakeling en kleine spiertrekkingen te situeren in een enkele motorische eenheid (wijzend op de betrokkenheid van de lagere motorische neuronen). (2) *Piramidale tekens: Tekens die vertrekken vanuit het bovenste gedeelte van wat zou genoemd kunnen worden de bewegingssturing van de spieren. Het staat bovenaan van wat zou genoemd kunnen worden de grootste neerwaartse spierverbinding in het menselijk lichaam.*

De precieze distributie van symptomen kan variëren afhankelijk van de focus en van de omvang van pathologische veranderingen; de beschadigingen kunnen zich zowel op de bovenste als op de onderste ledematen voordoen als op spieren die cruciaal zijn voor de ademhaling of voor het slikken. Die laatste behoren tot de beschadiging die betrekking heeft op MND die zich in de hersenstam lokaliseert: dysphagie: moeilijk slikken of dysarthrie: spraakstoornis. De ziekte komt het meest voor op een leeftijd tussen 50 en 70 jaar en meer bij mannen dan bij vrouwen. Hoewel er verschillen bestaan in duurtijd van de ziekte, sterven de meeste patiënten binnen enkele jaren na het begin van de eerste symptomen. Spijtig genoeg bestaat er op dit moment geen behandeling, maar sommige medicijnen, zoals het neurobeschermende middel Riluzole zouden de ontwikkeling van de ziekte vertragen.

Par. 4: Ondanks het relatieve overwicht van motorische symptomen werden er ook regelmatig typische persoonlijkheids- en gedragsveranderingen beschreven bij MND patiënten. In de moderne terminologie zouden die veranderingen aangeduid kunnen worden als frontotemporale dementie, de ziekte van Pick of met cognitieve gebreken die gesitueerd zijn in de frontale hersenkwab. Die veranderingen werden geassocieerd met frontale atrofie op de structurele en frontale hypoactivatie/hypoperfusie (verminderde hersendoorbloeding) op de functionele neuroradiologie. Bij een kleine, maar relatief goed omschreven, groep van MND patiënten kunnen cognitieve- en gedragsveranderingen de eerste onderscheidende tekenen vormen die 6 tot 12 maanden vooraf gaan aan de ontwikkeling van klassieke motorische symptomen. Daarna kunnen die voorafgaande tekenen het klinische beeld blijven domineren tot in de latere fasen van de ziekte. De prognose volgend op die MND/dementie gevallen wordt als zelfs erger beschouwd dan die van de klassieke MND. De patiënten overleven zelden meer dan twee tot drie jaar na het opduiken van die genoemde tekenen.

Par. 5: Vergeleken met gedragsveranderingen en frontale uitvoeringsfuncties hebben taalveranderingen die geassocieerd kunnen worden met MND veel minder aandacht gekregen. Het vaakst vernoemde taalsymptoom dat in de literatuur over MND beschreven wordt is verminderde verbale output, die veelal tot mutisme leidt in de loop van enkele maanden en waarnaar gerefereerd wordt als sprakeloosheid of onmogelijkheid tot spreken. In veel gevallen gaat dat vooraf aan de ontwikkeling van dysarthrie en kan bijgevolg niet verklaard worden door een aanduiding als moeilijk spreken. Alhoewel een analyse van de geschreven taal waardevolle informatie over de taalproductie van patiënten met mutisme zou kunnen verschaffen is er tot nu toe nog bijna geen enkele systematische studie gewijd aan dit onderwerp. Er is slechts een enkel rapport over spelfouten. Een ander geheel van symptomen dat bij MND patiënten werd vastgesteld bestaat uit herhalingen van antwoorden, dwangmatige herhalingen en het gebruik van stereotiepe uitdrukkingen. Hierbij moet aangeduid worden dat de niet-verbale tegenhangers (stereotiepe bewegingen, echopraxie) niet met dezelfde frequentie voorkomen. Ondanks de nadruk op taalproductie wordt begrip soms in mogelijk negatief verband gebracht met MND/dementie. Maar dat wordt gewoonlijk veeleer in verband gebracht met tekortkomingen in abstract redeneervermogen of met algemene dementie dan met specifieke syntactische tekortkomingen. Meer openlijke afasische symptomen zoals semantische parafasie (het frequente gebruik van verkeerde woorden of verkeerde uitspraak van woorden) worden zelden toegeschreven aan MND. Ook het verlies van de taalbeheersing en -sturing bij multi linguïstische MND/dementie patiënten werd geobserveerd, maar spijtig genoeg werden er geen verdere gegevens meegedeeld.

Par. 6: Een uitgesproken afasie kan geassocieerd worden met MND. Een onderzoek werd verricht bij een patiënt van Mutsuyama in 1984 naar een ernstige dysfasie, een taalontwikkelingsstoornis en met beperkt begrip. Tsuchiya (2000) meldde "een patiënt met ernstige motorische afasie" die "geen zinnen of uitspraken kon begrijpen". Een meer gedetailleerde beschrijving werd geleverd door Caselli (1993) die zeven patiënten voorstelde bij wie progressieve niet-vloeiende afasie een aanwezig en dominant fenomeen was. Naast prominente symptomen die gelokaliseerd kunnen worden in de frontale hersenkwab vertoonden alle patiënten blijken van een afasieve component, zowel in gesproken als in geschreven taal als in bijhorend begrip. De vijf patiënten die beschreven werden door Doran, Xuereb en Hodges (1995) vertoonden een sterk gelijkend klinisch beeld; bij drie ervan werden tekortkomingen in het syntactisch begrip aangetoond met de verkorte versie van de Token Test (een auditieve taal-teken test) en met de Test naar de Grammaticale Opname. Die laatste test bevatte een zin-afbeelding afstemming ondervragingstest met 20 aparte blokken van elk 4 zinnen, het begrip van verschillende syntactische structuren van losse zelfstandige naamwoorden, werkwoorden en adjectieven in combinatie met vergelijkende, negatieve en passieve constructies en ook met ingebouwde zinnen. Daarbij is het boeiend dat, ondanks overlappende gedrags-, cognitieve en linguïstische symptomen, er afasieve symptomen kunnen gevonden worden onafhankelijk van dementie.

Par. 7: Vroeger genegeerde cognitieve, gedrags- en linguïstische aspecten van MND krijgen nu meer (h)erkenning onder specialisten. Dat kan worden aangetoond door het feit dat de meest recente internationale MND vergadering een belangrijk symposium wijdde aan dit onderwerp in Melbourne in 2002. De studie van het functioneren van taal in MND brengt evenwel diverse problemen mee die voor het merendeel samenhangen met verwarring in variabelen die verbonden worden met andere (motorische, psychiatrische en cognitieve) aspecten van de ziekte:

- a) MND, vooral in de versie vanuit de frontale hersenkwab, wordt vaak geassocieerd met dysarthrie, wat in tegenspraak is met alle taken die taalproductie en articulatie inhouden.
- b) De gedragswijzigingen die beschreven worden bij MND kunnen bestaan uit sociale terugtrekking, apathie en verlies van motivatie. Dat zijn symptomen die zowel door depressie als door frontotemporale dementie kunnen veroorzaakt worden. De optredende beperkingen in verbale productie kunnen daarom zowel psychiatrische als linguïstische redenen hebben.
- c) Niet-linguïstische cognitieve tekortkomingen, zoals 'frontal dysexecutive syndrome': problemen met het uitvoerend optreden, of geheugenverstoring kunnen ook bijdragen tot het beschadigen van linguïstische taken.

Par. 8: Toekomstige studies betreffende taal en MND zullen die problemen in beschouwing moeten nemen. De linguïstische gegevens zullen geanalyseerd moeten worden binnen de brede context van andere symptomen. De testen die toegepast dienen te worden moeten gericht zijn op het minimaliseren van variabelen die verwarring veroorzaken, bijvoorbeeld door gebruik te maken van testen die eerder aanwijzen vereisen dan verbale antwoorden. Tenslotte zouden dieptestudies van de relatief zeldzaam voorkomende patiënten met MND/afasie en MND/dementie aangevuld moeten worden met uitgebreidere groepstudies die de taalfunctie bij niet-dementerende MND patiënten bestuderen.

2.MND/afasie reeksen in Cambridge.

Par. 9: Gedurende de jaren 1996-2002 kregen wij de gelegenheid om zeven patiënten te onderzoeken die op een tamelijk gelijkaardige manier een aparte groep vormden. Allen leden aan een verraderlijk begin van overwegend neuropsychiatrische symptomen zoals: eetobsessie, overeten, hamsteren, "kinderachtig gedrag", prikkelbaarheid, roekeloosheid, sociaal onaanvaardbaar gedrag, en in sommige gevallen, paranoïde gedachten en hallucinaties (een van de patiënten geloofde dat een van haar jeugd vriendjes, iemand die zij al tientallen jaren niet meer had gezien, in haar eigen huis was ingetrokken). Neurologisch onderzoek bij alle patiënten bleek bijna normaal te zijn. Maar allen vertoonden positieve tekenen van FRS (Frontal Release Signs), primitieve reflexen die wijzen op verstoringen die de frontale hersenkwab aantasten. Het betreft hier reflexen zoals een ononderbroken oog knipperen bij voortdurende benadering, bepaalde mondbewegingen zoals het tuiten van de lippen en een falende handgreepreflex. Daarnaast kwamen er in de groep problemen voor met alternerende motorische reeksopbouw, bijvoorbeeld met alternerende handbewegingen. De neuropsychologische testactiviteiten brachten uitgesproken beschadigingen in de frontale uitvoeringsfuncties aan het licht, maar merkwaardig genoeg bleken de visuo ruimtelijke functies, met inbegrip van tekenen en kopiëren, goed bewaard. Bij alle patiënten werd een progressieve verarming van het spontane spreken opgemerkt die ruim voorafgaand optrad aan het verschijnen van dysarthrie. Bij hun opname in de groep waren de patiënten ofwel zwijgend als stom of hadden zij een minimaal verbaal vermogen. Maar sommigen hadden nog steeds het vermogen om te schrijven en konden met gebaren communiceren.

Par. 10: Hun taalproblemen beperkten zich echter niet tot het spraakvermogen. Alle zeven bleken zij ernstig aangetast in een test naar syntactisch begrip, genaamd TROG. Dat laatste probleem deed zich voor zowel in een vergelijk met een groep van vergelijkbare gezonde mensen als met een vergelijkingsgroep van Alzheimer patiënten. De

disproportioneel bijzonder zwakke prestatie van de studiegroep op het tweede onderdeel van de test, het losse werkwoorden gedeelte, bleek vooral een indicatie voor de onderzoekers. Het spoor wees op een mogelijke dissociatie tussen zelfstandig naamwoord en werkwoord gebruik, zoals dat reeds beschreven was bij andere neurodegeneratieve ziekten zoals PSP, (Progressive Supranuclear Palsy) een selectieve hersendood, frontotemporale dementie, en meer recent niet-vloeiend verlopende progressieve afasie. Zo bleek uit een afzonderlijke test naar zelfstandige naamwoorden en werkwoorden een consistent grotere verslechtering vast te stellen in zowel het benamen (in zover dat mogelijk te testen was) als in de taak van het begrijpen. Dit verschil bleef stabiel, ondanks een algemene achteruitgang bij herhaald testen en is elders in detail beschreven geworden.

Par. 11: Het verloop van de ziekte was ook opmerkelijk gelijkaardig in alle gevallen. Tussen zes tot twaalf maanden na het optreden van de eerste symptomen ontwikkelden alle patiënten karakteristieke tekenen van MND met inbegrip van het afsterven van spieren en het optreden van fascilaties, kleine lokale spiertrekkingen. Die symptomen kwamen het meest uitgesproken voor in de bulbair omgeving, het gedeelte van het brein rond de hersenstam, en dat veroorzaakte dysarthrie en dysphagie. De onderste ledematen werden het minst getroffen wat dus wel een contrast is en de meeste patiënten bleven mobiel tot in de laatste fasen van de ziekte. In alle gevallen werd de diagnose bevestigd door electromyografie (3). (3) *Electromyografie : Maken van een diagnose van neuromusculaire verstoringen via het gebruik van een electromyograaf. Concreet worden opnamen gemaakt van de veranderingen in het elektrisch potentieel van spieren door middel van metingen met elektroden. Op die manier worden de elektrische activiteit of de elektrische stromen in een spier gemeten.*

Met beeldvorming, zoals CT scans, werden beperkte tot matige graden van atrofie in de frontale hersenkwab getoond zonder enige andere relevante veranderingen.

Par.12 : Die zeven specifieke patiënten stierven binnen de drie jaren na het optreden van de eerste symptomen, vooral omwille van aspiratie pneumonie die volgt uit dysphagie. Op vijf patiënten werd post mortem onderzoek uitgevoerd met merkwaardig overeenstemmende resultaten. De veranderingen in de hersenstam en in het ruggenmerg waren omzeggens niet te onderscheiden van die bij patiënten met klassieke MND, maar daarnaast werden karakteristieke corticale veranderingen, in de omgeving van de hersenschors, geobserveerd zoals: ubiquitin-positieve insluitingen in de 'dentate fascia (5) van de hippocampus (4)' en celverlies en spongiosis (6), vooral opvallend in het gebied van Broca (7). (4) *Hippocampus : Een belangrijk deel van de hersenen dat in beide hersenhelften voorkomt, zo genoemd omwille van de gelijkenis met zeepaardjes. Maakt deel uit van het limbisch systeem, een groep structuren in de hersenen die betrokken zijn bij emotie, motivatie, genot en het emotioneel geheugen. De hippocampus is een deel van de hersenen waarin neurogenese optreedt, het ontstaan van nieuwe zenuwcellen.* (5) *Dentate fascia : Een getande strook grijze massa gelegen aan de rand van en dieper in de hippocampus, bestaande uit moleculaire, polymorfe lagen. Die moleculaire laag loopt ononderbroken langs de hippocampus.* (6) *Spongiosis : Is meestal intercellulair oedeem in de opperhuid, een huidontsteking die zichtbaar is, bijvoorbeeld door vochtophoping of huidverdicking.* (7) *Gebied van Broca : Een locatie in de linker frontale kwab van het brein met functies die verbonden zijn met het motorisch spraakcentrum. Een stoornis in het gebied van Broca kan leiden tot motorische afasie. Patiënten met die stoornis hebben zowel problemen met de spontane spraak als met het nazeggen van woorden en zinnen.*

Par. 13 : Omwille van de snelle terugval van cognitieve en bulbair (slikken en spreken) symptomen werden de meeste patiënten ongeschikt voor het testen vooraleer een meer

gedetailleerde behandeling kon worden opgestart. Bij een van de patiënten nochtans was de initiële beschadiging iets minder uitgesproken en verliep de terugval trager, zodat hij in meer detail kon bestudeerd worden. De beschrijving van dit geval zal daarom gebruikt worden om enkele karakteristieke aspecten van taalbeschadiging bij MND te illustreren.

3.E.N. - Beschrijving van gevalstudie

Par. 14 : De patiënt E.N. (initialen werden veranderd voor privacy redenen) werd opgenomen in het Addenbrooke's Hospital in Cambridge met een klinisch ziektebeeld dat gelijkend was met die van de andere leden van de MND/dementie groep. De geschiedenis van zijn ziekte begon een jaar eerder, toen zijn echtgenote afwijkingen bij hem vaststelde zoals: achtervolgingswaan en veranderingen in voedselpreferenties (verlangen naar chocolade en zoute nootjes). In de loop van de vier of vijf volgende maanden werd de patiënt steeds trager, haperde zijn spraak en beperkte zijn verbale output zich drastisch (ja en neen). Zijn cognitieve achteruitgang was fel toegenomen in de enkele weken die voorafgingen aan zijn opname in het hospitaal. Bij opname vertoonde hij lichte extrapiramidale kenmerken zoals bradykinesie (8) en toegenomen spiertoon (9) in de ledematen, wat verklaard kon worden als mogelijke bijwerkingen van Olanzapine een geneesmiddel dat voorgeschreven werd ter behandeling van waanvoorstellingen. (8) *Bradykinesie : Ook bewegingsarmoede genoemd, het belangrijkste kenmerk is de afwezigheid van beweging, het onvermogen aan een willekeurige beweging te beginnen. Voorbeelden zijn minder gezichtsmimiek, verminderde armzwaai, gebogen schouders, schuifelende gang, monotone spraak en speekselvloed.* (9) *Spiertoon : Een fenomeen beschreven in de fysiologie, de geneeskunde en de anatomie dat neerkomt op een continue en passieve gedeeltelijke samentrekking van de spieren. Het is nuttig om de houding vast te houden en het verzwakt tijdens de REM slaap.*

Hij vertoonde ook stoornissen in de prefrontale cortex, een zachte vorm van dyspraxie en een probleem met het uitvoeren van alternerende handbewegingen. De MRI (magnetic resonance imaging) vertoonde atrofie op de frontale hersenkwabben met relatief goed bewaarde mediale, temporale en posteriale delen van het brein; de SPECT-scan bracht een bilaterale hypoperfusie (10) aan het licht. (10) *Hypoperfusie : Afgenomen doorbloeding van een orgaan wat in doorgedreven gevallen kan leiden tot permanente cellulaire disfunctie of tot de dood.*

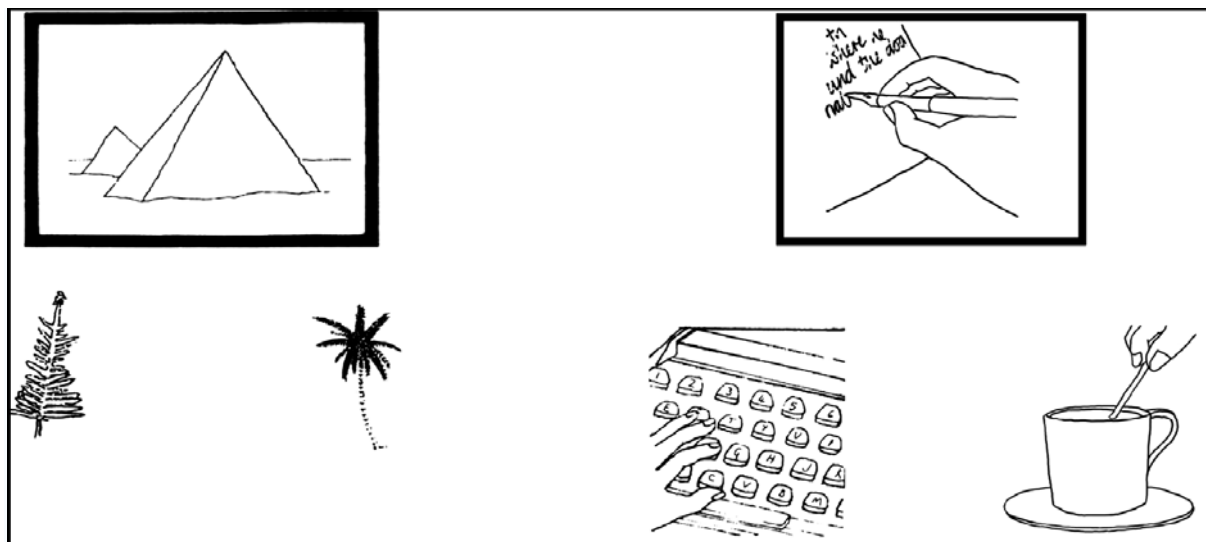
Bij de cognitieve benadering bleek hij schade te hebben geleden bij het merendeel van de testen en scoorde hij lager dan de minimumscore op meerdere cognitieve screening testen. Dat laatste wordt gedemonstreerd in bijgeleverde scores: 22/30 op de MMSE (Mini Mental State Exam), 52/100 op de ACE (Addenbrooke's Cognitive Examination) en 87/144 op de DRS (Dementia Rating Scale). De beschadiging bleek het meest uitgesproken in hogere frontale controlefuncties van de hersenen, bijvoorbeeld in verbale vloeiendheid waren de scores van 2 tot 4 voor categorieën en van 0 tot 1 voor letters. In contrast daarmee behaalde hij zijn relatief beste resultaten op visuospatiale taken. Ook deze resultaten worden gedemonstreerd in bijgeleverde scores: 6/6 op de constructie subtest van de DRS, en daarnaast lukte hij in de VSOP test die een onvolledige brief, objectbeslissingen en kubusanalyse inhoudt. Dit frontaal beschadigingspatroon zou de behaalde score, tamelijk dicht bij een hoge score, op de MMSE test kunnen verklaren: het is een test die grotendeels ongevoelig blijft voor frontale disfunctie. Langs de andere kant leverden testen die een beroep doen op het begrijpend cognitief vermogen (ACE en DRS) resultaten op die duidelijk beneden een normaal niveau liggen.

Par.15 : Hoewel er bij opname geen signalen bij motorische neuronen vastgesteld werden, leidde de snelle mate van ontwikkeling toch naar een vermoeden van MND-dementie. Bij de diagnose werd electromyografie (zie Par.11) gebruikt precies om de diagnose van MND na

te gaan en binnen de volgende drie maanden deden er zich bij de patiënt verzwakking en trillingen voor. Bij een volgend diepgaand onderzoek zes maanden later kon de patiënt zich niet meer verbaal uitdrukken, maar hij was nog wel in staat om te communiceren met gelaatsuitdrukkingen, gebaren en het aanwijzen. Merkwaardig was het dat E.N. nog in staat was om taken uit te voeren waarbij tekenen vereist was, tevens scoorde hij opnieuw 6/6 op subtesten van DRS die verband hielden met constructie. Zijn achteruitgang bleef voortduren, snel zelfs, en hij stierf in januari van het daaropvolgende jaar. Dat was minder dan twee jaar nadat de eerste symptomen waren opgedoken. Een post mortem onderzoek bevestigde de diagnose van MND. In de dentale fase van de hippocampus werden ubiquitine-positieve insluitingen aangetroffen. De pathologische veranderingen in de frontale cortex waren op dezelfde wijze waarneembaar, maar dan minder uitgesproken dan bij de andere patiënten die beschreven werden met MND-dementie.

Par.16 : In tegenstelling tot de eerder beschreven MND/dementie/afasie patiënten, bij wie slechts een heel beperkt onderzoek kon uitgevoerd worden vooraleer de razendsnelle achteruitgang hen niet langer testbaar maakte, bleek het onderzoek van E.N. wel nuttig. Bij hem konden wij meer gedetailleerde neuro- psychologische en vooral taal gerelateerde gegevens verzamelen. E.N.'s begrip van syntactisch complexe zinnen (zoals gemeten met de TROG test, zie Par. 10) was enigszins beschadigd bij zijn eerste test en verminderde stelselmatig bij volgende testsessies. De manier waarop hij eenvoudige zelfstandige naamwoorden en werkwoorden begreep was optimaal bij de eerste testronde, in de volgende testronde bleek er al een miniem verlies op te treden in het begrijpen van werkwoorden. Het benoemen van werkwoorden was meer beschadigd dan het benoemen van zelfstandige naamwoorden in de eerste testronde, maar het verschil was toen amper op te merken. Bij de tweede testronde was de patiënt al niet meer in staat om te spreken en was het testen van het benoemen niet meer mogelijk.

Par.17 : E.N. werd ook nog onderworpen aan een bijkomende test: de 'Kissing and Dancing test (KDT)'. Deze gecompliceerde test is een voortzetting van de 'Pyramids and Palmtrees Test (PPT)', een test gebaseerd op het associëren van objecten en gebaseerd op taken van vergelijking tussen afbeeldingen, die het mogelijk maakt om semantische kennis te testen op een manier die noch beroep doet op begrijpen noch op het uitspreken van woorden. De PPT bevat 52 trio's met afbeeldingen die verschillende voorwerpen bevatten. De taak bestaat er dan in om de best aansluitende beelden te selecteren. Zo horen piramiden meer bij palmbomen dan bij naaldbomen. De aansluitende KDT werd ontworpen om zo goed mogelijk op te lijnen met de PPT in vorm, omvang, ontwerp, testinstructies en in procedures van scoreverwerving. De KDT bestaat ook uit 52 trio's van beelden, maar in tegenstelling met die van de PPT stellen de beelden hier activiteiten voor en geen loutere objecten. Bijvoorbeeld: in een bepaalde configuratie sluit het typen meer aan bij het schrijven dan het roeren met een lepeltje dat doet. De beide testen PPT en KDT werden samen uitgetest bij 30 controles van volkomen gezonde mensen. Bij die gelegenheid werd er geen verschil vastgesteld in de uitvoering van de twee taken, de scores lagen tussen 49/52 en 52/52. De testen bleken ook in staat te zijn om contrasterende patronen van beschadiging vast te stellen tussen in een groep patiënten met de frontale variant van frontotemporale dementie en een groep patiënten met semantische dementie. De eerste groep bleek meer beschadiging opgelopen te hebben op KDT, en de tweede meer op PPT.



Afbeelding : Een voorbeeld met twee kaarttrio's : Links een kaart uit Pyramid and Palmtrees Test (PPT) en Rechts een kaart uit Kissing and Dancing Test (KDT)

Par.18 : Op het moment dat de KDT ontwikkeld was en beschikbaar werd bleek de meerderheid van onze MND/afasie patiënten reeds niet langer testbaar te zijn. Toch konden wij nochtans drie patiënten onderzoeken: LN voerde een preliminaire test uit die slechts 40 opdrachten bevatte; D.B. en E.N. voerden de volledige versie van de test met 52 opdrachten uit. Wanneer de resultaten bekeken worden blijkt dat alle patiënten een merkelijk slechter resultaat behaalden op KDT dan op PPT. E.N. was de enige patiënt bij wie wij meerdere resultaten in de tijd konden bekomen op PPT en KDT. Bij zijn eerste test haalde E.N. een score op PPT die omzeggens binnen de 'gezonde' afwijkingsgraad viel, terwijl de score op KDT al duidelijk op beschadiging wees. Op het tweede daaropvolgende onderzoek gingen de scores die E.N. behaalde op beide testen achteruit, maar het verschil tussen de beide testen bleef virtueel hetzelfde. De score van E.N. op KDT bleek bij deze gelegenheid dicht bij de beschadigingsgraad van MND/dementie patiënten te liggen.

4.Probleemstelling : Naar een betere omschrijving van het linguïstisch verlies bij MND

Par.19: Onze bevindingen bevestigen dat afasie een vroeg een veelzeggend aspect van MND/dementie kan zijn. Bij alle zeven onderzochte patiënten werd uitgesproken taal disfunctie met gegevens aangetoond. In elk van die gevallen ging dat vooraf aan de ontwikkeling van motorische symptomen en daarom mag gesteld worden dat de taal disfunctie niet veroorzaakt geweest kan zijn door die motorische symptomen. Het is in dezelfde mate onwaarschijnlijk dat de taal disfunctie het resultaat kan geweest zijn van algemene dementie: de mate van taal beschadiging was veel groter dan zou kunnen verwacht worden op basis van de resultaten die bereikt zouden worden op specifieke gedetailleerde cognitieve testen. Daarbij komt dat een aantal cognitieve domeinen zoals visuospatiale functies relatief goed bewaard bleven. Tenslotte blijkt ook dat de vermindering in verbale uiting niet verklaard kan worden in termen van apathie of van terugplooiing want sommige patiënten vertonen een spontaan gebruik van niet-verbale uitdrukkingsvormen zoals gebaren, wijzen, tekenen of neerschrijven. Aangezien vroegere beschrijvingen van MND/dementie zelden een gedetailleerde taalgebonden benadering inhielden, is het moeilijk te bepalen of deze grote voorkeur voor taalveranderingen specifiek was voor deze patiëntengroep of dat het een doodnormaal maar enigszins ondergewaardeerd aspect uitmaakt van het klinische beeld van MND/dementie. Slechts een grote, systematische

studie, die zowel een begrijpende linguïstische benadering als een algemeen cognitieve benadering inhoudt kan de relatie verduidelijken tussen afasie en dementie verbonden met MND.

Par.20 : Het blijkt karakteristiek te zijn dat bij alle patiënten de mate van beschadiging hoger was voor werkwoorden dan voor zelfstandige naamwoorden, zowel in de productie (het spreken) als in de begrijpende taken. Een tegengesteld patroon van grotere zelfstandig naamwoord beschadiging dan werkwoord beschadiging werd nooit vastgesteld in deze patiëntengroep. De drie patiënten waarbij PPT en KDT samen werden getest haalden consistent lagere scores op KDT dan op PPT. Bij de patiënt E.N. ,de enige die tweemaal getest werd, bleef het verschil tussen de beide testen stabiel ondanks een algemene verslechtering. Dit resultaat is consistent met een ruimere interpretatie van het werkwoorddeficit van MND, wat niet beperkt blijft tot het lexicale (de woordenschat) maar dat ook het abstract voorstellingsvermogen van activiteiten inhoudt.

Par.21 : Selectieve tekortkomingen in het gebruik van zelfstandige naamwoorden en werkwoorden werden reeds eeuwenlang vastgesteld (door Linnaeus, 1745; door Vico, 1744), maar de interpretatie ervan bleef controversieel. Sommige auteurs interpreteren hen als bewijsmateriaal voor het bestaan van afzonderlijke neurale systemen of netwerken onderliggend aan verschillende woordgroepen (Hillis en anderen,2002), anderen richten hun aandacht meer op semantische verschillen die werkwoorden met acties verbinden en zelfstandige naamwoorden aan het sensorisch, vooral visueel, omgaan met voorwerpen (Breedin, Saffran & Schwartz, 1998). Hoewel de beide visies elkaar lijken uit te sluiten zouden zij toch overwogen kunnen worden binnen het raamwerk van een linguïstische theorie waarin de syntactische karakteristieken van zelfstandige naamwoorden en werkwoorden afgeleid worden van hun functionele karakteristieken (Givon, 1984).

Par.22 : In anatomische termen uitgedrukt werden werkwoordtekortkomingen verbonden met frontale pathologie en tekortkomingen rond zelfstandige naamwoorden met temporale pathologie (Cappa en anderen, 1998; Daniele en anderen, 1994). Selectieve werkwoord beschadiging werd aangetoond bij frontotemporale dementie (Cappa) en bij primaire progressieve afasie (Hillis). In tegenstelling daarmee vertonen patiënten met semantische dementie meer uitgesproken beschadiging in het verbaal werken met voorwerpen (Bak & Hodges,2003). Het stevige bewijsmateriaal dat MND/dementie verbindt met de betrokkenheid van de frontale hersenkwab levert een verband tussen MND en andere vormen van FTD. De meerderheid van onze patiënten leed aan frontale atrofie op een MRI scan en/of aan frontale hypofusie op een SPECT scan. Bij pathologisch onderzoek werd ook degeneratie van de frontale hersenkwab bevestigd; de in vergelijking beperkte graad van atrofie in verhouding tot de ernst van de symptomen kan verklaard worden door de snelle progressiegraad. Dus kan frontale pathologie, in het bijzonder degene die de 'Brodmann areas 44 en 45 (11)' betreft, de werkwoordbeschadiging verklaren die vastgesteld werd. (11) *Brodmann areas 44 en 45 : De Brodmann area 44 (BA44) is een deel van de frontale cortex van het menselijke brein, zij is ook bekend als de inferieure frontale gyrus. Samen met de BA45 vormt BA44 het Gebied van Broca (zie Par.12) een regio die betrokken is op semantische taken. Sommige gegevens suggereren dat BA44 meer betrokken is op fonologische en syntactische verwerking, sommige recente gegevens suggereren ook de implicatie van BA44 in muziekperceptie. De precieze semantische rol van BA45 blijft tot op heden controversieel: volgens sommigen speelt het een rol in processen van het semantische werkende geheugen, anderen beperken de rol van BA45 niet tot het semantische, maar geven het een betekenis bij alle activiteiten die behoefte hebben aan voorstellingen die taakrelevant zijn tussen concurrerende voorstellingen.*

Par.23 : Maar waarom zijn de frontale hersenkwabben meer betrokken in MND/dementie dan gelijk welke andere structuren van de cortex? En waarom wordt MND op een consistente manier geassocieerd met frontotemporale dementie, eerder dan met meer verspreide pathologie van de cortex zoals: bij Alzheimer of bij een dementie met een lokalisering op de subcortex en beschreven bij ziekten zoals Parkinson en PSP (12)? (12) *PSP : 'Progressive supranuclear palsy' is een zeldzame degeneratieve ziekte van het brein die schade veroorzaakt bij beweging en evenwicht. Het veroorzaakt bij patiënten stemmingswisselingen, gedrags- en persoonlijkheidsveranderingen. Ook cognitieve processen gaan vaak achteruit zoals: geheugen, concentratievermogen en spraak. Wanneer die mentale veranderingen ernstig genoeg zijn om de dagelijkse activiteiten van de patiënt te verstoren spreekt men van dementie. De ziekte lijkt op Parkinson maar heeft toch enkele duidelijk afwijkende eigenschappen.*

Een mogelijk antwoord op dergelijke vragen is dat hetzelfde principe van selectiviteit, dat leidt naar de overwegende disfunctie van het motorische en tegelijk de sensorische systemen in MND relatief spaart, ook verantwoordelijk is voor een sterkere betrokkenheid bij activiteiten (en bij werkwoorden als hun linguïstische korrelanten) dan bij voorwerpen in de cognitieve variant van die ziekte. Een bijkomende ondersteuning voor deze benadering komt vanuit recente bevindingen die het bestaan aantonen van een associatie tussen het gebruik van werkwoorden en motorische functionering bij de bestudering van gezonde vrijwilligers met gebruik van gesofisticeerde neurofysiologische methoden zoals hoge resolutie EEG (13) en ERP's (14). (13) *EEG : Elektro-encefalografie is een methode om elektrische potentiaalverschillen die in de hersenen zijn ontstaan, via de hoofdhuid te registreren. Het elektro-encefalogram (EEG) kan bij ziekteprocessen inlichtingen geven over zowel de aard als de plaats van de afwijking.* (14) *ERP's : 'Event-related-potential's' zijn de elektrofysiologische reacties van de hersenen op gebeurtenissen in de omgeving. Die gebeurtenissen kunnen eenvoudige zintuiglijke prikkels zijn zoals tonen of lichtflitsen. Echter ook motorische gebeurtenissen zoals het indrukken van een knop kunnen ERP's uitlokken. Die ERP's op prikkelingen worden gemeten door kleine segmenten van het elektro-encefalogram die op een vast tijdstip na de prikkel optreden met behulp van een computer op te tellen en te verwerken.*

Het is duidelijk dat grotere en meer gedetailleerde studies nodig zijn om op dit vraagstuk in te gaan. Het blijft nog steeds een kwestie die moet vastgelegd worden: kan een selectieve werkwoord- en activiteitbeschadiging slechts vastgesteld worden bij volledig ontwikkelde gevallen van MND/dementie of kunnen er fijnere tekortkomingen vastgesteld worden bij niet-dementerende patiënten. Bij niet dementerende MND patiënten werden veranderingen in de frontale uitvoerende functies beschreven (Ludolph en anderen, 1992) die een continuüm suggereren tussen cognitief beschadigde en cognitief onbeschadigde vormen van de ziekte. De taalfunctie in het algemeen en zelfstandig naamwoord/werkwoord dissociatie in het bijzonder werden echter nog niet gedetailleerd bestudeerd bij deze patiëntengroep. Mocht het vaststellen van een selectief werkwoorddeficit bevestigd kunnen worden bij een grotere groep van patiënten, zou MND een waardevol model kunnen worden voor de studie van de relatie tussen beweging, taal en het cognitieve.

Kissing and dancing—a test to distinguish the lexical and conceptual contributions to noun/verb and action/object dissociation. Preliminary results in patients with frontotemporal dementia



Thomas H. Bak^{a, b} and John R. Hodges^{a, b}

Kissing and dancing – een test om het onderscheid te maken tussen lexicale en conceptuele bijdragen tot de zelfstandig naamwoord/werkwoord en activiteit/object dissociatie. Voorlopige resultaten bij patiënten met frontotemporale dementie. Thomas H. Bak en John R. Hodges

Samenvatting

In een aantal neurologische ziekten is de dissociatie tussen het gebruik van zelfstandige naamwoorden en werkwoorden goed herkenbaar. Anatomisch bekeken werden tekortkomingen in het gebruik van werkwoorden geassocieerd met de frontale hersenkwab en werden tekortkomingen in het gebruik van zelfstandige naamwoorden geassocieerd met de temporale hersenkwab. Maar het blijft onduidelijk of dit onderscheid te wijten is aan linguïstische (werkwoorden versus zelfstandige naamwoorden) dan wel aan conceptuele (activiteiten versus objecten) eigenschappen. Om die kwestie aan te pakken ontwierpen wij een nieuwe test de KDT, de Kissing and Dancing Test. Die KDT bestaat uit 52 trio's van afbeeldingen die activiteiten voorstellen en 52 trio's van werkwoorden die vergelijkend verbonden worden met 52 trio's van objecten en zelfstandige naamwoorden van de PPT, de Pyramids and Palmtrees test. De twee testen werden eerst gevalideerd op een normale controle groep, gevolgd door testproeven op 10 patiënten met een frontale variant van frontotemporale dementie (fvFTD) en 14 patiënten met semantische dementie (SD). De patiënten met fvFTD waren op een consistente manier meer beschadigd op de KDT, de patiënten met SD waren dat op de PPT. Alhoewel de verschillen met de eerste 'normale' groep zowel voor afbeeldingen als voor woorden vastgesteld werden was het significant dat de verschillen bij afbeeldingen zaten in de fvFTD groep en de verschillen bij woorden in de SD groep. Dit resultaat suggereert dat zowel linguïstische en conceptuele aspecten een rol spelen in de onderzochte dissociatie, maar dat hun impact in frontale en temporale varianten van FTD verschillend kunnen zijn.