

Genetisk sammenheng mellom amyotrofisk lateral sklerose og frontotemporal demens

BAKGRUNN Amyotrofisk lateral sklerose (ALS) er tradisjonelt blitt oppfattet som en ren motorisk lidelse, med et progredierende tap av øvre og nedre motornevroner, men uten kognitiv svekkelse eller atferdsforandringer. Det ble i 2011 påvist en genmutasjon som kan forårsake både amyotrofisk lateral sklerose og frontotemporal demens (FTD). I lys av at denne mutasjonen er oppdaget, ønsker vi å beskrive genetiske og kliniske karakteristika ved amyotrofisk lateral sklerose og frontotemporal demens.

KUNNSKAPSGRUNNLAG Artikkelen er basert på litteratursøk i PubMed.

RESULTATER Opptil 50 % av pasientene med amyotrofisk lateral sklerose utvikler kognitiv svekkelse, mens 3–15 % utvikler frontotemporal demens. Den nylig påviste *C9ORF72*-mutasjonen er til stede ved 20–50 % av tilfellene av arvelig amyotrofisk lateral sklerose og muligens ved opptil 25 % av sporadiske tilfeller. Mutasjonen er den vanligste genetiske årsaken til amyotrofisk lateral sklerose. Pasienter med *C9ORF72*-mutasjon har tidligere sykdomsstart, kortere levetid etter diagnosetidspunktet, oftere kognisjons- og atferdsendringer samt familiær disposisjon for amyotrofisk lateral sklerose og frontotemporal demens.

FORTOLKNING Kognitive og atferdsmessige forandringer ved amyotrofisk lateral sklerose er vanlige og kan oppstå langs et klinisk kontinuum med utvikling av frontotemporal demens over tid. Påvisning av *C9ORF72*-mutasjonen representerer en utfordring til vår kunnskap om og håndtering av pasienter med arvelig så vel som sporadisk amyotrofisk lateral sklerose.

Amyotrofisk lateral sklerose (ALS) er en neurodegenerativ sykdom som rammer øvre og nedre motornevroner (2). Sykdommen forårsaker progredierende pareser og medfører død etter få år grunnet respirasjonssvikt. Frontotemporal demens (FTD) er en neurodegenerativ lidelse karakterisert av kognitiv svekkelse, atferdsforandringer, språkforstyrrelser og personlighetsendringer. Sykdommen medfører progredierende degenerering av nevroner i frontallappen og/eller i fremre temporallapp (3).

Amyotrofisk lateral sklerose ble tidligere betraktet som en ren motorisk lidelse som ikke påvirket mentale funksjoner, men det er nå vist at denne sykdommen og frontotemporal demens er nært forbundne tilstander med overlappende genetiske, patologiske, radiologiske og kliniske karakteristika (4). I to uavhengige studier (5, 6) ble det nylig påvist at en mutasjon i den åpne leserammen på kromosomregion 9p21 (*C9ORF72*) kan forårsake både amyotrofisk lateral sklerose og frontotemporal demens. Dette indikerer at sykdommene kan nedarves sammen.

Det gis i denne artikkelen en oversikt over amyotrofisk lateral sklerose og frontotemporal demens med særlig vekt på genetiske og kliniske karakteristika.

Kunnskapsgrunnlag

Det ble gjennomført litteratursøk i PubMed med ordene «amyotrophic lateral sclerosis» og «frontotemporal dementia». Over 100 nyere arbeider ble lest i fulltekst. Noen av

disse er skjønnsmessig utvalgt som kunnskapsgrunnlag for denne artikkelen.

Kliniske karakteristika

Amyotrofisk lateral sklerose er en klinisk diagnose, basert på El Escorial-kriteriene (7). Pasienten har selektiv affeksjon av øvre og nedre motornevroner, og bildediagnostikk eller blodprøver kan ikke gi alternative forklaringer (3). Sykdommen innebærer et progredierende tap av øvre kortikale motornevroner samt nedre motornevroner i hjerne- stammen og i ryggmargens forhorn (3).

Ved på øvre motornevronskaade er de kliniske funn hyperrefleksi, spastisitet og inverterte plantarreflekser. De kliniske funn ved nedre motornevronskaade er muskelatrofi, fascikulasjoner og kraftsvekkelse (3). Bulbære symptomer som tale- og svelgevansker er vanlig ved både øvre og nedre motornevronaffeksjon.

Frontotemporal demens er en klinisk diagnose basert på Neary-kriteriene (8). Den kan inndeles i tre hovedtyper. Den frontale varianten (fvFTD), som så langt er hyppigst assosiert med amyotrofisk lateral sklerose (4), er kjennetegnet av atferds- og personlighetsendringer. Pasientene viser ofte dyssosial atferd, manglende innsikt, emosjonell likegyldighet, svekket oppmerksomhet og redusert planleggingsevne. Ved nevreradiologiske undersøkelser er det typisk bilateral atrofi i frontallapp og fremre temporallapp (4, 9).

Den andre hovedtypen av frontotemporal demens er progredierende ikke-flytende

Kristian Varden Gjerde


Det medisinsk-odontologiske fakultet
Universitetet i Bergen

Ole-Bjørn Tysnes

ole-bjorn.tysnes@helse-bergen.no
Neurologisk avdeling
Haukeland universitetssykehus

Basert på en studentoppgave ved Medisinsk-odontologisk fakultet, Universitetet i Bergen (1).

e-tab 1 finnes i Tidsskriftets elektroniske utgaver

 Se også kunnskapsprøve på www.tidsskriftet.no

> Se lederartikkel side 261

HOVEDBUDSKAP

Opptil 50 % av pasientene med amyotrofisk lateral sklerose utvikler kognitiv svekkelse, mens 3–15 % utvikler frontotemporal demens

C9ORF72-mutasjonen er den vanligste genetiske årsaken til amyotrofisk lateral sklerose og amyotrofisk lateral sklerose med frontotemporal demens

Pasienter med *C9ORF72*-mutasjonen har tidligere sykdomsstart, økt risiko for demensutvikling og redusert overlevelsestid

afasi (PNFA), som er karakterisert av en ekspressiv språkforstyrrelse. Pasientene har ordletingsvansker, men relativt godt bevart ordforståelse. Nevroradiologiske undersøkelser viser atrofi spesielt i venstre frontotemporalregion (9).

Semantisk demens (SD), en sammensatt oppfatningsforstyrrelse, er den tredje hovedtypen av frontotemporal demens. Pasientene forstår ikke lenger ordenes mening og kan av og til ikke gjenkjenne ansiktsuttrykk. Typiske nevradiologiske funn er utbredt atrofi særlig av venstre temporalcortex (9).

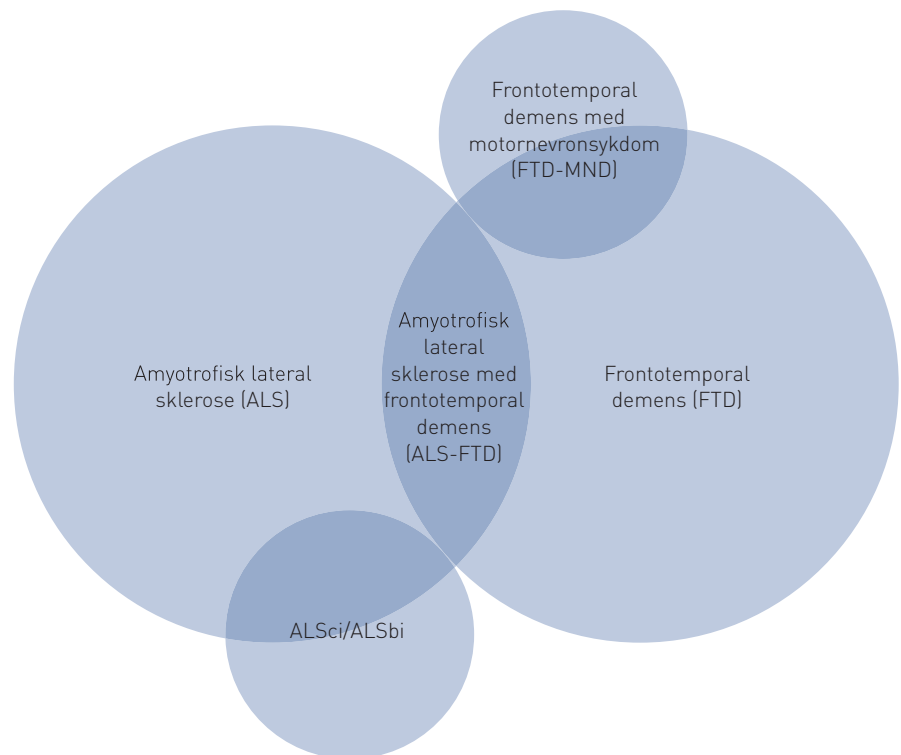
Kognitiv og atferdsmessig dysfunksjon ved amyotrofisk lateral sklerose kan oppstå langs et klinisk kontinuum, rangert fra mild til moderat svekkelse og videre til frontotemporal demens (4). Strong og medarbeidere har utarbeidet en diagnostisk guide hvor amyotrofisk lateral sklerose med mild kognitiv svekkelse (ALSci) og amyotrofisk lateral sklerose med mild atferdsforstyrrelse (ALSbi) representerer pasienter med kognisjons- og atferdsendringer som ikke tilfredsstiller demenskriteriene (10). Pasienter med frontotemporal demens kan likeledes ha symptomer på motornevro sykdom (FTD-MND) uten at de tilfredsstiller kriteriene for amyotrofisk lateral sklerose. Forenklet kan man tenke seg at frontotemporal demens representerer den ene ytterkanten av et sykdomsspekter og amyotrofisk lateral sklerose den andre. Med ALSci, ALSbi og frontotemporal demens med motornevro sykdom som begynnende overlappingssyndromer kan man se et spektrum av kliniske bilder med progredierende pareser eller demens som ytterpunkter (4) (fig 1).

Nevrodegenerasjon ved amyotrofisk lateral sklerose med frontotemporal demens er ikke begrenset til motornevroner og motorisk cortex, også prefrontal cortex og/eller fremre temporallapp kan være affisert (4). I en studie av pasienter med amyotrofisk lateral sklerose ble det rapportert at kognisjons- og atferdsendringer ved nevropsykologisk testing og karakteristiske MR-forandringer i ikke-motorisk cortex var signifikant assosiert med *C9ORF72*-mutasjon (11).

Ved familiær disposisjon for amyotrofisk lateral sklerose eller frontotemporal demens var det en enda høyere prediktiv verdi for tilstedeværelse av mutasjonen. Pasienter med amyotrofisk lateral sklerose med mutasjonen hadde økt sannsynlighet for å ha en slektning med en annen dominant arvelig nevrodegenerativ sykdom, som oftest frontotemporal demens (11, 12). Dette viser at en grundig slektsanamnese er viktig i diagnostikken av disse sykdommene.

Epidemiologi

Amyotrofisk lateral sklerose har en insidens på ca. 2 per 100 000 per år, for frontotempo-



Figur 1 Kognitive og atferdsmessige forandringer ved arvelig amyotrofisk lateral sklerose (ALS) kan oppstå langs et klinisk kontinuum. Det kan rangeres fra amyotrofisk lateral sklerose med mild til moderat frontal svekkelse og videre til frontotemporal demens (FTD). ALSci (ALS med mild kognitiv svekkelse) og ALSbi (ALS med mild atferdsforstyrrelse) representerer pasienter med kognisjons- og atferdsendringer som ikke tilfredsstiller demenskriteriene, men hvor man over tid kanskje kan forvente utvikling til frontotemporal demens. Tilsvarende kan være tilfellet for pasienter med frontotemporal demens med symptomer på motornevro sykdom (FTD-MND) som ikke tilfredsstiller ALS-kriteriene (4). Omtrent 15 % av dem med frontotemporal demens har et overlappingssyndrom med amyotrofisk lateral sklerose og oppfyller diagnostiske kriterier for denne sykdommen (3). Amyotrofisk lateral sklerose og frontotemporal demens fremstår nå som beslektede tilstander med overlappende genetiske, patologiske, radiologiske og kliniske karakteristika (4)

ral demens er insidensen 3–4 per 100 000 per år (2). Median debutalder hos pasienter med amyotrofisk lateral sklerose med *C9ORF72*-mutasjonen var 54–58 år, mot 61 år hos andre med sykdommen (11, 13, 14). Median overlevelse er tre år fra symptomstart hos pasienter med amyotrofisk lateral sklerose (15), men i to studier var det en overlevelsestid på mellom 19 og 24 måneder ved amyotrofisk lateral sklerose med frontotemporal demens (15, 16). I to andre studier (13, 17) var bulbær sykdomsstart hyppigere hos *C9ORF72*-mutasjonsbærerne, og dette var assosiert med tidlig demensutvikling (13).

Arvelig amyotrofisk lateral sklerose utgjør 5–10 % av tilfellene, og *C9ORF72*-mutasjonen er til stede hos 20–50 % av disse, avhengig av studiepopulasjon (3, 11). Ved sporadisk sykdom kan mutasjonen identifiseres hos 4–21 % (5, 6).

Frontotemporal demens er arvelig og 40–50 % av tilfellene. Både amyotrofisk lateral sklerose og frontotemporal demens har nesten alltid en autosomt dominant arvegang (3). Omtrent 15 % av pasientene

med frontotemporal demens har et overlappingssyndrom med amyotrofisk lateral sklerose og oppfyller de diagnostiske kriterier for denne i løpet av sykdomsutviklingen, mens en større andel pasienter har tegn på motornevro affeksjon uten å oppfylle kriteriene (FTD-MND) (3).

Mild kognitiv svekkelse, kjennetegnet av eksekutiv dysfunksjon (18), kan påvises hos mellom 36 % og 51 % av pasienter med amyotrofisk lateral sklerose (19, 20), mens 3–15 % utvikler et kognitivt og atferdsmessig funksjonstap av en alvorlighetsgrad som tilfredsstiller kriteriene for frontotemporal demens (4, 20). Pasienter med amyotrofisk lateral sklerose og kognitiv svekkelse har økt risiko for å bli ikke-samtykkekompetente. Det er derfor viktig å diagnostisere disse i et tidlig stadium (3, 4, 18).

Genetiske årsaker

Autosomale mutasjoner som årsak til amyotrofisk lateral sklerose har vært kjent i en årrekke. Mest kjent er mutasjoner i gen for superoksiddismutase (*SOD1*-mutasjoner),

Tabell 2 Oversikt over prosentvis frekvens av *C9ORF72*-mutasjonen i ulike populasjoner av pasienter med amyotrofisk lateral sklerose og frontotemporal demens

Studier	Populasjon	Arvelig amyotrofisk lateral sklerose (prosentandel med <i>CORF72</i> -mutasjon)	Sporadisk amyotrofisk lateral sklerose (prosentandel med <i>CORF72</i> -mutasjon)	Frontotemporal demens (totalt) (prosentandel med <i>CORF72</i> -mutasjon)
Renton og medarbeidere (5)	Finland	46,0	21,1	29,3
DeJesus-Hernandez og medarbeidere (6)	Nord-Amerika	23,5	4,1	14,7
Stewart og medarbeidere (13)	Canada	27,4	3,6	22,7
Gijselincx og medarbeidere (14)	Belgia	47,0	5,0	20,0
Boeve og medarbeidere (23)	USA	24,0	14,7	19,4
Majounie og medarbeidere (24)	Ulike regioner i verden	39,3	7,0	30,8
Byrne og medarbeidere (11)	Irland	41,0	5,0	
Cooper-Knock og medarbeidere (25)	England	43,0	7,0	

som ble oppdaget i 1993 (21) og som ligger bak ca. 20 % av de arvelige tilfellene og 1–3 % av de sporadiske (22). En rekke andre sjeldnere mutasjoner er også påvist å kunne forårsake arvelig amyotrofisk lateral sklerose (e-tab 1).

Det ble nylig påvist at en heksanukleotid-repetisjonsekspanjon (en ekspansjon med økt antall repetisjoner av seks nukleotider (GGGGCC)) i intron 1 av *C9ORF72*-genet på kromosom 9p21.2 kan forårsake amyotrofisk lateral sklerose (tab 2) (5, 6, 11, 13, 14, 23–25), med en kombinert amyotrofisk lateral sklerose-frontotemporal demens-fenotype som den hyppigste kliniske presentasjonsformen (5, 6). Mutasjonsfrekvensen hos pasienter med overlappingsyndrom er i flere studier rapportert til å være mellom 48 % og 86 % (11, 14, 23, 26). Pasienter med amyotrofisk lateral sklerose, amyotrofisk lateral sklerose med frontotemporal demens eller frontotemporal demens hadde et varierende antall heksanukleotidrepetisjoner (estimert til 700–1 600 hos fire pasienter i en studie). Det maksimale antallet repetisjoner i kontrollgruppen var 23 (6).

Det er flere mulige mekanismer som kan forklare hvordan en heksanukleotidrepetisjonsekspanjon forårsaker sykdom. Ett alternativ er at reduserte nivåer av RNA-transkript kan affisere proteintranslasjon og forårsake tap av proteinfunksjon. Et annet alternativ er at RNA-transkript som inneholder repetisjonsekspanjonen kan aggregere i cellekjernen og/eller i cytoplasma og sevestere RNA-bindende proteiner, noe som vil kunne medføre feilregulering av mRNA-spleising (6).

TAR-DNA-bindende protein (TDP-43) er et slikt RNA-bindende protein. Nevropato-

logisk er *C9ORF72*-mutasjonen assosiert med akkumulering av inklusjonslegemer bestående av ubikvitinert TDP-43 i nevronenes cytoplasma (27). TDP-43-akkumulering er funnet både ved sporadisk og arvelig amyotrofisk lateral sklerose samt ved arvelig frontotemporal demens (27). Opphopning av proteinet kan være toksisk for nervecellen, og dette fremstår som en mulig felles årsaks mekanisme ved denne type neurodegenerative sykdommer (22). Murray og medarbeidere demonstrerte at alle tilfellene av amyotrofisk lateral sklerose med frontotemporal demens hadde TDP-43-avvik (28).

Pasienter med *C9ORF72*-mutasjonen får imidlertid ikke bare TDP-43-positive inklusjoner i nevronenes cytoplasma. Det er også rapportert p62-positive, TDP-43-negative, cytoplasmatiske inklusjonslegemer i cerebellum, hippocampus og frontal cortex (13, 26). En studie viste at funn av slike inklusjoner i hippocampus var en relativt pålitelig indikator for tilstedeværelse av *C9ORF72*-mutasjonen (25).

Det ubikvitinbindende proteinet p62 har som funksjon å merke proteiner for degradering via ubikvitinproteasomsystemet (UPS) og/eller autofagocytose, og p62 degraderes selv av sistnevnte. TDP-43 blir degradert av begge disse systemene, og det er vist at overekspressjon av p62 reduserer TDP-43-akkumuleringen (29). En mulig forklaring på tilstedeværelsen av disse inklusjonslegemene kan derfor være feil i proteindegraderings-systemene som følge av proteinforandringer forårsaket av *C9ORF72*-mutasjonen (30).

Det er rapportert i flere studier at *C9ORF72*-mutasjonen er den vanligste genetiske årsaken til både arvelig og sporadisk amyotrofisk lateral sklerose (5, 6, 11, 13, 14,

23–25) (tab 2). Mutasjonen er til stede i en tredel av europeiske arvelige tilfeller av sykdommen. Det er bare GRN-mutasjoner som er en vanligere årsak til arvelig frontotemporal demens (6, 14). *C9ORF72*-mutasjonen gjør at hovedgruppen av arvelig amyotrofisk lateral sklerose nå kan kategoriseres som en nukleotidrepetisjonssykdom (sammen med blant annet Huntingtons sykdom, dystrophia myotonica 1 og 2 og flere spinocerebellære ataksier) (6).

Diskusjon

I alle de inkluderte studiene der *C9ORF72*-mutasjonen ved amyotrofisk lateral sklerose eller frontotemporal demens omtales, gjennomførte man screening av pasienter og kontrollpersoner for tilstedeværelse av heksanukleotidrepetisjonsekspanjon med en «repeat-primed» PCR-metode (5, 6, 11, 13, 14, 23–25). En begrensning i studiene var nettopp bruk av denne metoden, som gir nøyaktig identifikasjon av opptil 60 repetisjoner i ekspansjonen, men ikke kan angi den riktige størrelsen på repetisjonsekspanjonen. Southern blotting av større pasientgrupper er derfor nødvendig for å kunne avgjøre dette (5). Det er foreløpig usikkert hvordan repetisjonslengden påvirker sykdomsrisikoen og det kliniske bildet (tidspunkt for symptomdebut og utvikling av symptomer) (11, 12).

Den angitte frekvensen av *C9ORF72*-mutasjonen ved sporadisk amyotrofisk lateral sklerose er variabel. Mens det i to studier (6, 14) ble rapportert en frekvens på henholdsvis 4,1 % og 5 %, ble det i en tredje studie (5) rapportert en frekvens på 21,1 %. Forskjellen i frekvens kan kanskje forklares med mangelfull slektsanamnese eller ulik befolknings sammensetning.

Flere studier viser at sykdommen starter tidligere i senere generasjoner (14, 17, 23, 26). Dette kan tyde på at antallet repetisjoner av heksanukleotidsekvensen øker i påfølgende generasjoner, slik man kan se ved trinukleotidrepetisjonssykdommer (6). Det er rapportert at enkelte *C9ORF72*-mutasjonsbærere overlevde inn i sitt niende tiår uten symptomutvikling (11). Dette kan indikere at mutasjonen har redusert eller variabel penetrans eller at sykdommen kan debutere sent (11, 23). Det er også mulig at penetransen bare er komplett sent i livsløpet. Ifølge Majounie og medarbeidere hadde repetisjonseksplansjonen ingen penetrans hos bærere som var under 35 år, den hadde 50% penetrans hos bærere som var 58 år, og nesten full penetrans hos bærere som var ca. 80 år (24).

C9ORF72-mutasjonen er, sammen med *SOD1*-mutasjoner, den hyppigste kjente mutasjonen som kan medføre arvelig amyotrofisk lateral sklerose (13). Sykdomsmekanismene er forskjellige, da *SOD1*-mutasjoner forårsaker motornevrøntap ved at *SOD1* akkumuleres i cytoplasma (18) og ikke er assosiert med aggregert TDP-43 (6). *SOD1*-mutasjonsbærere presenterer seg ofte klinisk med affeksjon av nedre motornevron, mens *C9ORF72*-mutasjonsbærere ofte har kombinert øvre og nedre motornevronaffeksjon samt bulbær sykdomsstart (13). Tilfeller av amyotrofisk lateral sklerose med *SOD1*-mutasjoner skiller seg således både klinisk og nevropatologisk fra andre genetiske og sporadiske tilfeller av sykdommen.

Genmutasjoner som man ser ved arvelig amyotrofisk lateral sklerose, er også beskrevet i sporadiske tilfeller. 90–95% av pasientene har ikke sykdommen i familien. Genetiske forandringer oppstår tilsynelatende fra nye mutasjoner, hvorav *C9ORF72*-mutasjonen er den hyppigste (5). Mangelfull slektsanamnese og tidlig død av andre årsaker i forutgående generasjoner kan imidlertid medføre at arvelige tilfeller fremstår som sporadiske (27). Sykdomsrisikoen for slektninger av pasienter med sporadisk amyotrofisk lateral sklerose og sporadisk frontotemporal demens kan derfor tenkes å være vesentlig forskjellig fra risikoen i normalbefolkningen på grunn av den relativt hyppige forekomsten av *C9ORF72*-mutasjonen blant disse pasientene. Risikoen for mutasjonsbærere uten slektsanamnese som inneholder amyotrofisk lateral sklerose og/eller frontotemporal demens er estimert til å være mellom 4% og 7% (31).

Det er vist at *C9ORF72*-genet kan være ustabil (5, 6). Dette kan ha betydning for mutasjonsbærere med sporadisk amyotrofisk lateral sklerose, der en tilsynelatende tilfeldig sykdomsopptreden kan være forårsaket av tilfeldig økning i antall repetisjoner (5). En annen mulig forklaring er at spo-

radiske tilfeller av amyotrofisk lateral sklerose kan oppstå fra mutasjoner som skjer etter befruktningen. Sykdommen starter fokalt i et lite antall celler, for eksempel i ett motornevron, for deretter å spre seg til nærliggende motornevroner. Mutasjonen oppstår i en enkeltcelle som nedarves i alle datterceller av denne cellen og forårsaker genetisk mosaikisme. Det er foreløpig ingen sikker kunnskap om rollen somatiske mutasjoner har i utviklingen av sporadisk amyotrofisk lateral sklerose (32).

Konklusjon

Det ble nylig påvist en genmutasjon på kromosomregion 9p21 som nevropatologisk hovedsakelig er assosiert med TDP-43-akkumulering. Klinisk representerer den ofte en kombinasjon av amyotrofisk lateral sklerose og frontotemporal demens. Mutasjonen er den vanligste genetiske årsaken til amyotrofisk lateral sklerose, uavhengig av studiepopulasjon. Pasienter med *C9ORF72*-mutasjonen er kjennetegnet av tidligere sykdomsstart, økt risiko for demensutvikling og redusert overlevelsestid.

Mye taler for at kognisjons- og atferdsforandringer ved amyotrofisk lateral sklerose kan oppstå langs et klinisk kontinuum med risiko for utvikling av frontotemporal demens over tid. Opptil 50% av pasientene med amyotrofisk lateral sklerose utvikler en frontal svekkelse, mens en mindre andel utvikler frontotemporal demens.

Den høyeste prediktive sannsynligheten for tilstedeværelse av *C9ORF72*-mutasjonen var en familiær disposisjon for amyotrofisk lateral sklerose eller frontotemporal demens. Dette viser at en grundig slektsanamnese er viktig i diagnostikken av disse sykdommene.

Kristian Varden Gjerde (f. 1985)

er medisinstudent ved Universitetet i Bergen. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Ole-Bjørn Tysnes (f. 1956)

er spesialist i nevrologi. Han er avdelingssjef ved Nevrologisk avdeling, Haukeland universitetssykehus og professor II ved Klinisk institutt 1, Universitetet i Bergen. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt foredragshonorar fra flere legemiddelfirmaer.

Litteratur

- Gjerde KV. Ny mutasjon kobler sammen ALS og FTD. Særøppgave. Bergen: Det medisinske-odontologiske fakultet, Universitetet i Bergen, 2012.
- Robberecht W, Philips T. The changing scene of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14: 248–64.

- Lomen-Hoerth C. Clinical phenomenology and neuroimaging correlates in ALS-FTD. *J Mol Neurosci* 2011; 45: 656–62.
- Zago S, Poletti B, Morelli C et al. Amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia (ALS-FTD). *Arch Ital Biol* 2011; 149: 39–56.
- Renton AE, Majounie E, Waite A et al. A hexanucleotide repeat expansion in *C9ORF72* is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron* 2011; 72: 257–68.
- DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of *C9ORF72* causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron* 2011; 72: 245–56.
- Brooks BR, Miller RG, Swash M et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1: 293–9.
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546–54.
- Snowden J, Neary D, Mann D. Frontotemporal lobar degeneration: clinical and pathological relationships. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 31–8.
- Strong MJ, Grace GM, Freedman M et al. Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2009; 10: 131–46.
- Byrne S, Elamin M, Bede P et al. Cognitive and clinical characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis carrying a *C9orf72* repeat expansion: a population-based cohort study. *Lancet Neurol* 2012; 11: 232–40.
- Andersen PM. Mutation in *C9orf72* changes the boundaries of ALS and FTD. *Lancet Neurol* 2012; 11: 205–7.
- Stewart H, Rutherford NJ, Briemberg H et al. Clinical and pathological features of amyotrophic lateral sclerosis caused by mutation in the *C9ORF72* gene on chromosome 9p. *Acta Neuropathol* 2012; 123: 409–17.
- Gijselink I, Van Langenhove T, van der Zee J et al. A *C9orf72* promoter repeat expansion in a Flanders-Belgian cohort with disorders of the frontotemporal lobar degeneration-amyotrophic lateral sclerosis spectrum: a gene identification study. *Lancet Neurol* 2012; 11: 54–65.
- Olney RK, Murphy J, Forshew D et al. The effects of executive and behavioral dysfunction on the course of ALS. *Neurology* 2005; 65: 1774–7.
- Hu WT, Seelaar H, Josephs KA et al. Survival profiles of patients with frontotemporal dementia and motor neuron disease. *Arch Neurol* 2009; 66: 1359–64.
- Chiò A, Borghero G, Restagno G et al. Clinical characteristics of patients with familial amyotrophic lateral sclerosis carrying the pathogenic GGGGCC hexanucleotide repeat expansion of *C9ORF72*. *Brain* 2012; 135: 784–93.
- de Carvalho M, Swash M. Amyotrophic lateral sclerosis: an update. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 497–503.
- Massman PJ, Sims J, Cooke N et al. Prevalence and correlates of neuropsychological deficits in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 450–5.
- Ringholz GM, Appel SH, Bradshaw M et al. Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology* 2005; 65: 586–90.
- Rosen DR, Siddique T, Patterson D et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993; 362: 59–62.
- Fecto F, Siddique T. Making connections: pathology and genetics link amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal lobe dementia. *J Mol Neurosci* 2011; 45: 663–75.
- Boeve BF, Boylan KB, Graff-Radford NR et al. Characterization of frontotemporal dementia and/or amyotrophic lateral sclerosis associated with the GGGGCC repeat expansion in *C9ORF72*. *Brain* 2012; 135: 765–83.

>>>

24. Majounie E, Renton AE, Mok K et al. Frequency of the C9orf72 hexanucleotide repeat expansion in patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 2012; 11: 323–30.
25. Cooper-Knock J, Hewitt C, Highley JR et al. Clinicopathological features in amyotrophic lateral sclerosis with expansions in C9ORF72. *Brain* 2012; 135: 751–64.
26. Hsiung GY, DeJesus-Hernandez M, Feldman HH et al. Clinical and pathological features of familial frontotemporal dementia caused by C9ORF72 mutation on chromosome 9p. *Brain* 2012; 135: 709–22.
27. Ince PG, Highley JR, Kirby J et al. Molecular pathology and genetic advances in amyotrophic lateral sclerosis: an emerging molecular pathway and the significance of glial pathology. *Acta Neuropathol* 2011; 122: 657–71.
28. Murray ME, DeJesus-Hernandez M, Rutherford NJ et al. Clinical and neuropathologic heterogeneity of c9FTD/ALS associated with hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72. *Acta Neuropathol* 2011; 122: 673–90.
29. Fecto F, Siddique T. UBQLN2/P62 cellular recycling pathways in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Muscle Nerve* 2012; 45: 157–62.
30. Brettschneider J, Van Deerlin VM, Robinson JL et al. Pattern of ubiquilin pathology in ALS and FTL indicates presence of C9ORF72 hexanucleotide expansion. *Acta Neuropathol* 2012; 123: 825–39.
31. Fong JC, Karydas AM, Goldman JS. Genetic counseling for FTD/ALS caused by the C9ORF72 hexanucleotide expansion. *Alzheimers Res Ther* 2012; 4: 27.
32. Frank SA. Evolution in health and medicine Sackler colloquium: Somatic evolutionary genomics: mutations during development cause highly variable genetic mosaicism with risk of cancer and neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107 (suppl 1): 1725–30.

Mottatt 31.8. 2012, første revisjon innsendt 13.1. 2013, godkjent 28.10. 2013. Redaktør: Kristin Viste.