



Depresja w stwardnieniu bocznym zanikowym

Depression in amyotrophic lateral sclerosis

Joanna Iłżecka^{1,A-F}

¹ Samodzielna Pracownia Rehabilitacji Neurologicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

A – Koncepcja i projekt badania, B – Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – Analiza i interpretacja danych, D – Napisanie artykułu, E – Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F – Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Iłżecka J. Depresja w stwardnieniu bocznym zanikowym. Med Og Nauk Zdr. 2021; 27(4): 400–406. doi: 10.26444/monz/142647

■ Streszczenie

Wprowadzenie i cel pracy. Stwardnienie boczne zanikowe (SLA) jest chorobą zwyrodnieniową układu nerwowego. Choroba prowadzi do ciężkiej niepełnosprawności, a ostatecznie do śmierci z powodu niewydolności oddechowej. Aktualnie zwraca się uwagę na występowanie dużej depresji, będącej wczesnym markerem zwyrodnienia mózgu. Celem pracy był przegląd piśmiennictwa na temat występowania depresji u chorych na SLA.

Metody przeglądu. W pracy uwzględniono piśmiennictwo z bazy PubMed/Medline obejmujące lata 2004–2021.

Opis stanu wiedzy. Chorzy na SLA są bardziej narażeni na depresję. W badaniach wykazano, że nasilenie objawów depresyjnych było związane z płcią, zatrudnieniem, postrzeganym stanem zdrowia i typem SLA. Nasilenie depresji korelowało z szybszym postępem choroby i gorszym stanem czynnościowym. Ponadto występuje wysokie rozpowszechnienie depresji u pacjentów cierpiących na SLA i zaburzeniami poznawczymi w porównaniu z pacjentami bez deficytów poznawczych. Natomiast w innych badaniach obserwowano, że depresja nie była związana z czasem trwania i prezentacją kliniczną choroby, płcią, wiekiem pacjenta w momencie jej wystąpienia i stanem czynnościowym chorych. Także występowanie i nasilenie depresji nie były skorelowane z progresją choroby. Nie zaobserwowano również istotnych korelacji między poziomem depresji a funkcjami poznawczymi. Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że depresja w SLA ma istotny wpływ zarówno na fizyczne, jak i psychologiczne domeny jakości życia.

Podsumowanie. Depresja u chorych na SLA występuje ze zróżnicowaną częstością. Wyniki badań dotyczące wpływu różnych czynników na występowanie depresji u chorych na SLA są niejednoznaczne. Depresja w SLA związana jest z gorszą jakością życia i wycofaniem społecznym.

Słowa kluczowe

depresja, rozpoznanie, stwardnienie boczne zanikowe

■ Abstract

Introduction and objective. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a degenerative disease of the nervous system. The disease leads to severe disability and eventually death from respiratory failure. Currently, attention is paid to the presence of major depression as an early marker of brain degeneration. The aim of the study was to review the literature on the occurrence of depression in patients with ALS.

Review methods. Literature from the PubMed/Medline database covering the years 2004–2021 was included.

Brief description of the state of knowledge. ALS patients are more likely to be diagnosed with depression. Studies have shown that the severity of depressive symptoms was related to gender, employment, perceived health status and the type of ALS. The severity of depression correlated with faster disease progression and worse functional status. Moreover, there is a high prevalence of depression in patients with ALS and cognitive impairment, compared with patients without cognitive deficits. However, in other studies it was observed that depression was not related to the duration and clinical presentation of the disease, gender, age at its onset, and the functional status of patients. Also, the occurrence and severity of depression were not correlated with disease progression. There were also no significant correlations between the level of depression and cognitive functions. A review of the literature shows that depression in ALS has a significant impact on both the physical and psychological domains of the quality of life.

Summary. Depression in patients with ALS occurs with varying frequency. The results of research regarding the influence of various factors on the incidence of depression in ALS patients are inconclusive. Depression in ALS is associated with poorer quality of life and social withdrawal.

Key words

diagnosis, depression, amyotrophic lateral sclerosis

WPROWADZENIE I CEL PRACY

Stwardnienie boczne zanikowe (łac. *sclerosis lateralis amyotrophica*, SLA) jest chorobą neurodegeneracyjną, która

charakteryzuje się zwyrodnieniem zarówno górnych, jak i dolnych neuronów ruchowych. Choroba występuje u osób pomiędzy 50. a 70. rokiem życia, częściej chorują mężczyźni. SLA cechuje się przede wszystkim postępującą utratą neuronów ruchowych, jednakże pomiędzy przypadkami obserwuje się wyraźną heterogenność fenotypową. Patogeneza choroby nie jest w pełni poznana, ale zasadnicze znaczenie mogą mieć defekty przetwarzania RNA i usuwania białek. Wyróżnia się dwie postacie SLA: sporadyczną (90–95%

Adres do korespondencji: Joanna Iłżecka, Samodzielna Pracownia Rehabilitacji Neurologicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Staszica 4/6, 20-081 Lublin, Polska
E-mail: joanna.ilzecka@umlub.pl

Nadesłano: 7.04.2021; zaakceptowano do publikacji: 28.09.2021; publikacja on-line: 11.10.2021

chorych) i rodzinną. Najczęstszą genetyczną przyczynę choroby występującej rodzinie lub sporadycznie stanowi zwielokrotnienie powtórzeń heksanukleotydu (GGGGCC)_n w niekodującej części genu *C9orf72*. Choroba może rozpocząć się objawami zlokalizowanymi w kończynach (postać kończynowa) lub objawami opuszkowymi (postać opuszkowa). Rozpoznanie ustala się, wykluczając inne choroby o podobnym obrazie klinicznym i wykorzystując badania kliniczne i laboratoryjne oraz badania przewodnictwa nerwowego i elektromiograficzne. Okres przeżycia w SLA wynosi średnio od 2 do 5 lat. Choroba prowadzi do ciężkiej niepełnosprawności, a ostatecznie do śmierci z powodu niewydolności oddechowej. Opiekę nad pacjentami najlepiej jest ukierunkowana na łagodzenie objawów. W przypadku SLA dostępne są dwie terapie, które mogą spowolnić postęp choroby. Stosuje się riluzol, antagonistę receptora glutamianu oraz edarawon, usuwający wolne rodniki. Istotne jest także leczenie objawowe, np. mające na celu zmniejszenie spastyczności mięśni i terapia dyzartrii [1–5]. Kliniczne objawy SLA przedstawia tab. 1.

Tabela 1. Objawy kliniczne stwardnienia bocznego zanikowego

Objawy uszkodzenia górnego neuronu ruchowego	Objawy uszkodzenia dolnego neuronu ruchowego
Utrata sprawności ruchowej	Oslabienie mięśni/ niedowład
Napięcie typu spastycznego	Zanik mięśni
Wygórowanie odruchów ścięgnistych, klonusy	Oslabienie/ zniesienie odruchów
Objawy patologiczne (Babińskiego i inne)	Napięcie typu wiotkiego
	Fascykulacje, skurcze mięśni
Objawy opuszkowe	Zaburzenia funkcji poznawczych
Zaburzenia mowy o charakterze dyzartrii	Występowanie otępienia
Zaburzenia polykania (dysfagia)	czołowo-skroniowego
Afekt rzekomoopuszkowy	

Źródło: [3, 5]

Depresja jest powszechną chorobą, która poważnie ogranicza funkcjonowanie psychospołeczne i obniża jakość życia. Diagnoza i leczenie depresji często stanowią wyzwanie dla klinicyistów ze względu na różne objawy, nieprzewidywalny przebieg i rokowanie oraz zmienną odpowiedź na leczenie. Konieczność stosowania skutecznej, odpowiedniej terapii lekami przeciwdepresyjnymi jest więc oczywista [6,7]. Etiologia dużej depresji jest wieloczynnikowa, a jej prawdopodobieństwo jej dziedziczenia szacuje się na ok. 35%. Czynniki środowiskowe są silnie związane z ryzykiem wystąpienia depresji. Choroba wiąże się ze zmianami w obrębie mózgu, szczególnie hipokampa. Ponadto w depresji występują zaburzenia w głównych neurobiologicznych układach reagujących na stres, w tym w osi podwzgórze–przysadka–nadnercza oraz w układzie odpornościowym [8]. Najnowsze badania wskazują na istotny związek między dużą depresją a chorobami neurodegeneracyjnymi, w tym SLA. Z danych piśmienniczych wynika, że zmiany neuroplastyczności, morfologii i neurotransmisji w mózgu są związane zarówno z dużą depresją, jak i z chorobami neurodegeneracyjnymi [9].

Objawy depresji według Międzynarodowej Klasyfikacji ICD-10 przedstawia tab. 2.

Częstość występowania depresji w chorobach układu nerwowego zaprezentowano w tab. 3.

Tabela 2. Objawy depresji według ICD-10

Objawy osiowe depresji	Objawy dodatkowe depresji
Obniżony nastrój	Oslabienie koncentracji i uwagi
Anhedonia, utrata zainteresowań	Zaniżona samoocena
Obniżenie napędu psychoruchowego	Poczucie winy i małej wartości
	Pesymistyczne nastawienie
	Zaburzenia snu
	Utrata apetytu
	Myśli i tendencje suicydalne

Źródło: [10]

Tabela 3. Częstość występowania depresji w chorobach układu nerwowego

Choroba Alzheimera 0–57%
Choroba Parkinsona 25–50%
Po udarze (w ciągu pierwszych 2 lat po pierwszym udarze) 30–60%
Choroba Huntingtona 50%
Stwardnienie rozsiane 50%

Źródło: [11].

SLA, z powodu ciężkiego przebiegu klinicznego choroby i niekorzystnego rokowania, może prowadzić do znacznego obciążenia psychospołecznego, w tym podwyższonego poziomu symptomatologii depresyjnej i lękowej, poczucia beznadziejności, a nawet pragnienia szybszej śmierci [12]. Jednakże według S. Galin i wsp. [13] fenotyp psychologiczny w SLA jest mniej negatywny niż w innych chorobach neurodegeneracyjnych, co objawia się mniejszą częstością występowania psychopatologii, takiej jak lęk i duża depresja, oraz wyższą postrzeganą przez pacjentów jakością życia, niezależnie od upośledzenia fizycznego.

Według M.E. Heidariego i wsp. [14] częstość występowania depresji wśród osób chorujących na SLA na świecie wynosi 34% (27–41%). Autorzy wnioskują, że wśród chorych na tę chorobę istnieje wysokie rozpowszechnienie depresji, co powoduje obniżenie jakości życia i mobilności pacjentów. Praca przeglądowa T.L. Carvalho i wsp. [15] wykazała, że chorzy na SLA mogą prezentować objawy depresji i lęku na różnym poziomie. Obserwowano znaczne różnice w wynikach związanych z zaburzeniami depresyjnymi, od umiarkowanej depresji po brak objawów. F.E. Pisa i wsp. [16] uważają, że depresja może poprzedzać dysfunkcję ruchową i może być związana zarówno z rozpoznaniem SLA, jak i z jego progresją. Według F. Pagniniego i wsp. [17] depresja u osób cierpiących na SLA jest poważnym problemem o ważnych konsekwencjach klinicznych, jednakże upośledzenie fizyczne może utrudniać diagnozę podczas korzystania z kwestionariuszy ogólnych.

Celem pracy był przegląd piśmiennictwa na temat występowania depresji u chorych na SLA. W szczególności przedmiotem analizy były: częstość i stopień nasilenia depresji u chorych na SLA, związek depresji z prezentacją kliniczną choroby, jej postępem, innymi objawami neuropsychiatrycznymi, stanem funkcjonalnym chorych oraz jakością ich życia. W pracy uwzględniono piśmiennictwo z bazy PubMed/Medline, obejmujące lata 2004–2021. Publikacji w powyższej bazie wyszukiwano, używając słów kluczowych „depresja” i „stwardnienie boczne zanikowe”.

DEPRESJA W STWARDNIENIU BOCZNYM ZANIKOWYM – OPIS STANU WIEDZY

Celem badania przeprowadzonego przez P. Wicks i wsp. [18] było porównanie wskaźników rozpowszechnienia depresji i lęku w SLA przy użyciu różnych narzędzi oceny. W badaniu, którym objęto 104 pacjentów chorujących na SLA, zastosowano Inwentarz Depresji Becka (BDI), Szpitalną Skalę Lęku i Depresji (HADS) oraz Inwentarz Stanu i Cechy Lęku Spielbergera (STAI). Uwzględniając wyniki BDI, 44% badanych sklasyfikowano jako osoby bez depresji, 37% miało umiarkowaną i 13% średnio ciężką depresję, a u 6% obserwowano ciężką depresję. Natomiast podskala depresji HADS zidentyfikowała tylko 13% osób z depresją. Wykazano, że częstość występowania zaburzeń nastroju wśród chorych na SLA może się znacznie różnić w zależności od zastosowanego narzędzia.

W badaniu przeprowadzonym przez J.J. Cragg i wsp. [19] uwzględniono 1752 przypadki SLA. Depresja była związana z wyższym ryzykiem SLA. Mianowicie w ciągu pierwszego roku od rozpoznania depresji występowało 3–6-krotne zwiększenie ryzyka choroby. U pacjentów chorych na SLA występowało większe ryzyko rozpoznania depresji w ciągu roku po rozpoznaniu SLA, które obniżało się w drugim roku od zachorowania. Zwrócono uwagę na fakt, że depresja może być objawem prodromalnym SLA, a także objawy depresji mogą pokrywać się z objawami upośledzenia funkcji poznawczych, co może prowadzić do błędnego sklasyfikowania tych dwóch diagnoz. Depresja może być również reakcją na rozpoznanie SLA.

Według M.R. Turner i wsp. [20] hospitalizacja w związku z występowaniem depresji lub lęku poprzedzała rozpoznanie SLA. Według autorów stanowi to prawdopodobnie odzwierciedlenie kliniczno-patologicznego nakładania się SLA na otępienie czołowo-skroniowe. Występowanie depresji było istotnie związane z rozpoznaniem SLA ≥ 5 lat później, zgodnie z coraz większą liczbą dowodów na to, że występowanie dużej depresji stanowi wczesny marker zwyrodnienia mózgu.

Celem badań prowadzonych przez E. Roos i wsp. [21] była ocena ryzyka wystąpienia depresji u 1752 chorych na SLA. Badania wykazały, że przed postawieniem diagnozy pacjenci cierpiący na tę chorobę byli bardziej narażeni na kliniczne rozpoznanie depresji w porównaniu z grupą kontrolną, a największy wzrost ryzyka odnotowano w ciągu roku przed rozpoznaniem. U pacjentów chorych na SLA odnotowano również znacznie zwiększone ryzyko wystąpienia depresji w ciągu pierwszego roku po rozpoznaniu. Stosowanie leków przeciwdepresyjnych było częstsze u chorych na SLA niż w grupie kontrolnej, zwłaszcza w roku poprzedzającym diagnozę i rok później. Reasumując, pacjenci zmagający się z SLA są bardziej narażeni na rozpoznanie depresji i stosowanie leków przeciwdepresyjnych zarówno bezpośrednio przed, jak i po rozpoznaniu tej choroby.

Biorąc pod uwagę złe rokowanie w SLA, M.R. Grabler i wsp. prowadzili badanie [22], którego celem było wyjaśnienie związku między depresją i lękiem przed śmiercią zarówno u chorych na SLA, jak i ich opiekunów. Badaniami objęto 30 par pacjentów i opiekunów. Stwierdzono, że lęk przed śmiercią był związany z depresją zarówno u pacjentów, jak i opiekunów. Wyniki sugerują, że pomimo niewielkich objawów depresyjnych u chorych na SLA depresja i lęk przed śmiercią wpływają na siebie nawzajem i powinny być uwzględniane

łącznie w interwencjach farmakologicznych, a zwłaszcza psychoterapeutycznych pacjenta.

J.L. Díaz i wsp. [23] oceniali skuteczność interwencji psychologicznej u 54 pacjentów cierpiących na SLA, składającej się z czterech sesji terapii poznawczo-behawioralnej połączonej z technikami doradczymi. Utworzono grupę interwencyjną i grupę kontrolną. Do oceny poziomu lęku i depresji zastosowano HADS. Przed interwencją grupa interwencyjna wykazała odpowiednio 63,3% i 36,7% lęku i depresji, które następnie obniżyły się do 16,7% i 10,0%. Autorzy obserwowali, że interwencja psychologiczna wykazała tendencję do obniżenia poziomu lęku i depresji u chorych na SLA.

Celem badania przeprowadzonego przez N. Atassi i wsp. [24] była ocena częstości występowania depresji i innych objawów związanych z SLA. Sto dwadzieścia siedem osób chorych na SLA wypełniło Inwentarz Depresji SLA (ADI-12). Wykazano, że częstość występowania umiarkowanej i ciężkiej depresji wynosiła odpowiednio 29% i 6%. Ponad 1/3 chorych na SLA otrzymywała leki przeciwdepresyjne w celu leczenia depresji, ślinotoku i afektu rzekomego. Częstość występowania depresji nie była skorelowana z czasem trwania choroby ani jej progresją. Autorzy wnioskują, że ciężka depresja występuje rzadziej wśród chorych na SLA niż w populacji ogólnej, a rozpoznanie depresji może być maskowane przez niektóre objawy związane z SLA.

L.G.R. Prado i wsp. [25] badali częstość występowania lęku i depresji oraz ich związek z objawami klinicznymi u 76 chorych na SLA. Istotny lęk stwierdzono u 23 pacjentów (34,8%), natomiast klinicznie istotna depresja występowała u 24 pacjentów (36,4%). Objawy lękowe i depresyjne były silnie skorelowane i częste u pacjentów cierpiących na SLA. Jednakże lęk i depresja nie były związane z czasem trwania i prezentacją kliniczną choroby, płcią, wiekiem w momencie jej wystąpienia i stanem czynnościowym chorych.

Celem badania prowadzonego przez F. De Marchi i wsp. [26] była ocena częstości występowania depresji u 318 chorych na SLA przed postawieniem diagnozy SLA oraz ocena jej występowania zarówno u osób, u których były obecne zaburzenia poznawcze, jak i u tych, u których takie zaburzenia nie występowały. Przed rozpoznaniem SLA u 40 pacjentów zdiagnozowano depresję; spośród nich 29 osób miało zaburzenia poznawcze w trakcie choroby, a tylko u 11 nie wystąpiły one. Autorzy wykazali, że występuje wysokie rozpowszechnienie depresji u pacjentów cierpiących na SLA i zaburzeniami poznawczymi w porównaniu z pacjentami bez deficytów poznawczych, wskazując również na krótszy czas przeżycia chorych.

M. Anca i wsp. [27] badali rozpowszechnienie depresji u pacjentów zmagających się z SLA z ponad rocznym rozwojem choroby. Pięćdziesięciu chorych na SLA oceniano za pomocą Inwentarza Depresji Becka II (BDI-II). Niepełnosprawność kliniczną badano za pomocą Skali Oceny Funkcjonalnej SLA (ALSFRS). Częstość występowania depresji wyniosła 42,8%. Niższy wynik BDI-II był istotnie skorelowany z wyższym wykształceniem pacjenta, współmałżonkiem jako opiekunem, religijnością i statusem zawodowym.

Celem badania przeprowadzonego przez Q. Wei i wsp. [28] było określenie rozpowszechnienia depresji u 166 chorych na SLA, zidentyfikowanie skorelowanych czynników depresji oraz zbadanie wpływu depresji na progresję i przeżycie przez chorych na SLA. Rozpoznanie zaburzeń depresyjnych i nasilenie depresji ustalono za pomocą Skali Depresji Hamiltona (HDRS-24) oraz BDI. Dużą depresję stwierdzono u 15

chorych (9,6%). Wykazano, że niższy wynik w skorygowanej Skali Oceny Funkcjonalnej SLA (ALSFRS-R) był skorelowany ze wzrostem wyników HDRS i BDI. Nie wykazano istotnej różnicy w medianie czasu przeżycia między pacjentami cierpiącymi na SLA z depresją i bez niej, natomiast obecność depresji w SLA była niezależna od przeżycia, podczas gdy nasilenie depresji było skorelowane z przeżyciem. Obecność i nasilenie depresji w SLA nie korelowały z progresją SLA. Reasumując, duża depresja w SLA jest rzadkością. Nasilenie depresji może być związane z przeżyciem, jednakże depresja nie przyspiesza progresji SLA.

D. Chen i wsp. [29] przebadali 93 pacjentów chorych na SLA i ich opiekunów. Depresję i lęk określono w HDRS i Skali Oceny Lęku Hamiltona. Wśród pacjentów i ich opiekunów stwierdzono bardzo silne korelacje między depresją a lękiem. Nasilenie depresji i lęku pacjentów było umiarkowanie skorelowane ze stanem ich opiekunów. Nie stwierdzono korelacji między nasileniem depresji i lęku a wynikami na skali ALSFRS-R lub czasem trwania choroby wśród pacjentów i opiekunów. Autorzy wnioskują, że depresja i lęk u pacjentów chorujących na SLA i ich opiekunów były ściśle związane ze sobą, ale nie korelowały z niepełnosprawnością fizyczną lub czasem trwania choroby.

M. Nazemi i wsp. [30] w swoich badaniach oceniali związek między depresją a zmęczeniem u 40 chorych na SLA. Do oceny zmęczenia i depresji zastosowano perską wersję kwestionariusza Skali Nasilenia Zmęczenia (FSS-Per) oraz HADS. Autorzy wykazali istotny dodatni związek między zmęczeniem a depresją u osób cierpiących na SLA. Ponadto stopień zmęczenia i depresji u chorych na SLA był wyższy niż u pacjentów grupy kontrolnej.

W kolejnym badaniu, przeprowadzonym wśród 41 osób chorych na SLA, porównano wyniki na Skali Samooceny Depresji z ALSFRS z czasem trwania choroby, wiekiem, płcią, wykształceniem i uczestnictwem w grupie samopomocy. Nie stwierdzono istotnego związku między całkowitym wynikiem ALSFRS a wynikiem uzyskanym na skali samooceny depresji. Wykazano natomiast istotną korelację między czynnościami przełykania i oddychania – pozycjami w skali ALSFRS – i wynikami na skali depresji. Objawy depresji były ujemnie skorelowane z czasem trwania choroby, przy czym nie odnotowano wpływu wieku ani płci. Autorzy badania nie udowodnili bezpośredniego związku między utratą sprawności fizycznej a depresją, ale znaleźli dowody na zmniejszenie objawów depresji w stosunku do czasu, jaki upłynął od diagnozy. Dlatego też według nich objawy depresyjne u chorych na SLA wydają się występować głównie jako reakcja depresyjna po przekazaniu diagnozy [31].

Badanie przeprowadzone przez J. Cagę i wsp. [32] miało na celu określenie częstości występowania objawów depresyjnych u 27 chorych na SLA oraz zbadanie czynników ryzyka depresji. Podczas wstępnej oceny większość nie zgłaszała żadnych objawów depresji. Autorzy wykazali, że doświadczenia chorobowe pacjentów cierpiących na SLA wpływają na manifestację objawów depresyjnych we wczesnych stadiach choroby, co ma implikacje kliniczne dla oceny i leczenia zaburzeń psychicznych.

Celem badania przeprowadzonego przez H. Oh i wsp. [33] była ocena stopnia zaburzeń czynnościowych i objawów depresyjnych oraz ich wzajemnych relacji u 62 pacjentów cierpiących na SLA. Zastosowano ALSFRS i BDI. W powyższym badaniu wykazano dużą częstość występowania objawów depresyjnych u chorych na SLA. Nasilenie objawów depresyjnych

było związane z płcią, zatrudnieniem, postrzeganym stanem zdrowia i typem SLA. Większy stopień zaburzeń czynnościowych wiązał się z większymi objawami depresji.

N.J. Thakore i wsp. [34] przedstawili wyniki badania depresji u 1067 pacjentów chorujących na SLA z uwzględnieniem jej częstości występowania, powiązań, przebiegu i wpływu na przeżycie. W badaniach zastosowano Kwestionariusz Zdrowia Pacjenta-9 (PHQ-9) dotyczący depresji. Początkowo co najmniej umiarkowaną, umiarkowanie ciężką i ciężką depresję stwierdzono odpowiednio u 33%, 14% i 5% pacjentów. Wyższy początkowy poziom PHQ-9 był istotnym czynnikiem predykcyjnym śmiertelności po uwzględnieniu zmiennych towarzyszących. PHQ-9 wiązał się również z gorszą jakością życia. Bardziej zaawansowana choroba i afekt rzekomy były związane z depresją. U pacjentów z powtarzanymi pomiarami PHQ-9 nie zaobserwowano nasilenia się depresji. Autorzy wnioskują, że depresja występuje powszechnie wśród chorych na SLA i jest związana z ciężkością choroby w początkowej ocenie. Jednak paradoksalnie, pomimo pogorszenia funkcji ruchowych, nie obserwowano pogłębiania się depresji. Wykazano, że depresja ma niekorzystny wpływ na przeżycie i jakość życia.

Celem badania przeprowadzonego przez F. Cui i wsp. [35] była ocena częstości występowania oraz czynników ryzyka zaburzeń poznawczych i lękowo-depresyjnych u 100 pacjentów zmagających się z SLA. Badania wykonano za pomocą Mini Badania Stanu Psychicznego (MMSE), Skali Samooceny Lęku Zunga (SAS) i Skali Samooceny Depresji Zunga (SDS). Chorzy na SLA mieli istotnie wyższe wyniki na skali SAS i SDS niż osoby z grupy kontrolnej, co wskazuje na wyższy subiektywny niepokój i depresję. Wiek, zawód, klasyfikacja diagnostyczna, czas trwania choroby i świadomość choroby nie wpływały na wyniki SAS ani SDS. Autorzy wnioskują, że częstość występowania zaburzeń lękowo-depresyjnych jest wysoka wśród pacjentów cierpiących na SLA. Płeć żeńska, wyższe wykształcenie i niższy wynik na skali ALSFRS zwiększały ryzyko lęku i depresji.

M.C. McElhiney i wsp. [36] oceniali częstość i trwałość zmęczenia oraz depresji, a także ich związek ze stanem klinicznym u 223 chorych na SLA. Pomiary obejmowały Skalę Nasilenia Zmęczenia, PHQ-9 oraz ALSFRS. Na początku badań u 44% chorych na SLA występowało klinicznie istotne zmęczenie, 7% miało tylko dużą lub niewielką depresję, ale u 48% nie odnotowano żadnego z tych stanów. Spośród pacjentów obserwowanych 3 miesiące później 75% osób, które były zmęczone na początku badań, pozostało zmęczonych, podczas gdy 48% pozostało w depresji. Autorzy wnioskują, że zmęczenie było bardziej powszechne i trwałe niż depresja. Z ciężkością stanu klinicznego było związane zmęczenie, ale nie depresja.

Celem badania przeprowadzonego przez L. Carelli i wsp. [37] była ocena związku między funkcjami poznawczymi a objawami depresyjno-lękowymi. W badaniu 168 chorych na SLA zastosowano Edynburską Skalę Poznawczą i Behawioralną SLA (ECAS) oraz kwestionariusze dotyczące depresji i lęku (BDI, STAI/Y). Nie zaobserwowano istotnych korelacji między poziomem depresji a funkcjami poznawczymi.

Y. Watanabe i wsp. [38] badali chorych na SLA w celu scharakteryzowania pełnego zakresu zaburzeń poznawczych i behawioralnych, w tym związków z ich stanem funkcjonalnym, lękiem i depresją. Wykazano, że u pacjentów lepsze wyniki poznawcze korelowały z wcześniejszym wiekiem zachorowania, natomiast gorszy wynik w obszarze behawioralnym

wiązał się z dłuższym czasem trwania choroby oraz wyższym poziomem lęku i depresji.

Celem badania prowadzonego przez Q. Wei i wsp. [39] była ocena objawów neuropsychiatrycznych u 91 pacjentów cierpiących na SLA oraz związku powyższych objawów z funkcjami poznawczymi. Wykazano, że najczęstszym objawem neuropsychiatrycznym była dysforia/ depresja (59,3%). Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania objawów neuropsychiatrycznych pod względem płci, wieku wystąpienia, formy początku i czasu trwania choroby. Autorzy wnioskują, że objawy neuropsychiatryczne w SLA są ściśle związane z globalną dysfunkcją poznawczą.

N.J. Thakore i wsp. [40] badali występowanie afektu rzekomoopuszkowego (PBA) u 735 chorych na SLA i jego związek z depresją. PBA stwierdzono u 28,4% pacjentów. Był on związany z dysfunkcją opuszkową, dysfunkcją górnych neuronów ruchowych, zaburzeniami poznawczymi, depresją i niższą jakością życia. Obserwowano, że z występowaniem depresji korelował płacz (ale nie śmiech).

U pacjentów z chorobami układu nerwowego obserwuje się większe ryzyko samobójstwa. W większości przypadków myśli samobójcze pojawiają się we wczesnych stadiach po rozpoznaniu, w związku z objawami powodującymi niepełnosprawność i/ lub u pacjentów ze współistniejącymi chorobami psychicznymi [41]. Dane piśmiennicze wskazują, że także u chorych na SLA występuje większe ryzyko samobójstwa w porównaniu z populacją ogólną i istnieją dowody na to, że ryzyko to jest jeszcze większe we wczesnych stadiach choroby. Wyniki badań wskazują, że najczęściej występującym zaburzeniem psychicznym u chorych na SLA było duże zaburzenie depresyjne [42].

Celem badania przeprowadzonego przez J.G. Rabkin i wsp. [43] było określenie częstości występowania zaburzeń depresyjnych i pragnienia śmierci podczas wizyty początkowej w długoterminowym, wielośrodkowym badaniu chorych na SLA. Spośród 329 ocenianych pacjentów 88% nie miało zaburzeń depresyjnych, u 7% odnotowano niewielką depresję, a u 5% obecne było duże zaburzenie depresyjne. Czynniki demograficzne, finansowe i związane z zatrudnieniem nie miały związku z depresją, podobnie jak czas trwania SLA i stan układu oddechowego, chociaż pacjenci z depresją mieli niższe wyniki w zakresie ALSFRS-R. Pacjenci z depresją zgłaszali niższą jakość życia, częściej myśleli o zakończeniu życia i przyspieszeniu śmierci.

W innym badaniu 20 pacjentów cierpiących na SLA oceniono za pomocą kwestionariusza Życzenia Śmierci (WDQ). Upośledzenie funkcji, depresja, beznadziejność i myśli samobójcze oceniano odpowiednio za pomocą ALSFRS, BDI, Skali Beznadziejności Becka i Skali Myśli Samobójczych. Trzydzieści procent pacjentów miało depresję łagodną do umiarkowanej, beznadziejność obserwowano u 30%, a myśli samobójcze – u 5%. Autorzy wnioskują, że w Indiach w porównaniu z krajami zachodnimi mniejszy odsetek chorych na SLA wyraził życzenie śmierci [44].

J. Rabkin i wsp. [45] oceniali związek między pomiarami poznawczymi, behawioralnymi i psychiatrycznymi u chorych na SLA. Spośród 247 pacjentów włączonych do badań 12% miało duże lub mniejsze zaburzenia depresyjne. Wykazano brak związku między zaburzeniami poznawczymi a depresją, natomiast zaburzenia zachowania były silnie związane z objawami depresyjnymi. W badaniu E. Beeldman i wsp. [46] nie wykazano wpływu opuszkowego początku choroby, depresji i lęku na wyniki funkcji poznawczych.

Celem badania prowadzonego przez J. Unglik i wsp. [47] była ocena emocji u 152 chorych na SLA, zarówno tych, u których występowała apatia, jak i pacjentów bez apatii, w odniesieniu do ich lęku i objawów depresji. W badaniu zastosowano kwestionariusze: EPN-31 (emocje), HADS (objawy lęku i depresji) oraz skalę oceny apatii Marina. Czterdzieści dwa procent pacjentów uznano za apatycznych. Odczuwali oni zarówno pozytywne, jak i negatywne emocje, których częstość była związana z obecnością i nasileniem objawów lękowych i depresyjnych.

J. Caga i wsp. [48] stwierdzili występowanie apatii u 30% chorych na SLA. Pacjenci z apatią mieli wyższy poziom depresji. W innym z badań także wykazano, że depresja z anhedonią występowała częściej u chorych z apatią niż bez apatii [49]. Zaobserwowano również, że z występowaniem depresji u chorych na SLA związana jest gorsza jakość snu [50].

Celem badań przeprowadzonych przez J. Hübner i wsp. [51] była ocena częstości występowania depresji i zaburzeń poznawczych w trakcie nasilenia dysfunkcji ruchowych podczas 6-miesięcznej obserwacji 20 pacjentów chorych na SLA. Analiza wyników wykazała, że upośledzeniu sprawności fizycznej towarzyszą zaburzenia poznawcze z tendencją do progresji w okresie 6 miesięcy. Depresja miała również związek z niepełnosprawnością ruchową, jednakże jej nasilenie wykazało przemijający charakter.

U chorych na SLA wkrótce po rozpoznaniu choroby stwierdzono związek pomiędzy depresją a jakością życia. Przeprowadzenie wczesnych badań przesiewowych w kierunku depresji może być ważne dla zapobiegania obniżonej jakości życia w tej chorobie [52].

Badanie przeprowadzone przez C.R. Vázquez Medrano i wsp. [53] u 330 pacjentów cierpiących na SLA wykazało, że zarówno ogólna, jak i subiektywna jakość życia utrzymywały się na stałym poziomie, natomiast stopień depresji zwiększał się w ciągu pierwszego roku od rozpoznania SLA. Ze złym samopoczuciem były związane szybki postęp choroby i krótki czas od wystąpienia objawów.

Badanie przeprowadzone przez S. Körner i wsp. [54] dotyczyło oceny jakości życia u 159 chorych na SLA i zidentyfikowania czynników, które są związane z obniżoną jakością życia i zwiększoną depresją. Wykazano, że jakość życia tych pacjentów była obniżona prawie we wszystkich kategoriach kwestionariusza SF-36. Progresja niesprawności fizycznej była dodatnio skorelowana z depresją. Depresja miała znaczny wpływ na jakość życia, niezależnie od fizycznej niesprawności.

W badaniu A. Pizzimenti i wsp. [55] u 72% pacjentów stwierdzono występowanie bólu. Natężenie bólu było silnie związane z pogorszeniem jakości życia. Efekt ten nie był już istotny po uwzględnieniu wyników depresji jako współzmiennej. Wyniki depresji znacząco obniżały jakość życia i efekt ten pozostał znaczący po uwzględnieniu natężenia bólu jako współzmiennej. Autorzy wnioskują, że ból jest częsty u chorych na SLA, a objawy depresji są istotnie związane z gorszą jakością życia. Według A. Chiò i wsp. [56] ból u chorych na SLA występuje na wszystkich etapach choroby i może być objawem poprzedzającym dysfunkcję ruchową. Ból jest skorelowany z pogorszeniem jakości życia pacjentów i zwiększonym występowaniem depresji.

R. Edge i wsp. [57] zbadali związek między bólem, depresją, lękiem i jakością życia u chorych na SLA. Spośród 636 osób cierpiących na tę chorobę ból występował u 69% z nich, 7% cierpiało na depresję, a 14% miało lęk. Wykazano, że ból,

depresja i lęk wpływają na jakość życia chorych na SLA, przy czym depresja ma istotny wpływ zarówno na fizyczne, jak i psychologiczne domeny jakości życia.

A. Kübler i wsp. [58] przeprowadzili badanie dotyczące występowania depresji i oceny poziomu jakości życia pacjentów cierpiących na SLA. Nasilenie objawów depresyjnych wahało się od braku depresji do występowania depresji o znaczeniu klinicznym. Jakość życia oceniono średnio jako zadowalającą. Nasilenie objawów depresyjnych i jakość życia wykazywały umiarkowany dodatni związek z fizyczną niesprawnością i słaby ujemny związek z czasem od rozpoznania SLA.

Celem badań prowadzonych przez S. Paganoni i wsp. [59] było określenie związków między beznadziejnością, depresją, jakością życia i progresją choroby u 25 osób chorych na SLA. Beznadziejność i depresja zostały ocenione przy użyciu odpowiednio skali Beznadziejności Becka (BHS) i ADI-12. Wykazano, że osoby z poczuciem beznadziejności i depresją zgłaszały gorszą jakość życia. Pogorszenie stanu funkcjonalnego mierzonego za pomocą ALSFRS i wymuszonej pojemności życiowej pomiędzy kolejnymi ocenami korelowało ze zwiększoną beznadziejnością, ale nie z depresją.

W badaniu prowadzonym przez T. Grehl i wsp. [60] u 41 pacjentów cierpiących na SLA i ich krewnych zastosowano kwestionariusz ADI-12 i Monachijską Listę Wymiarów Jakości Życia (MLDL). Do oceny niepełnosprawności fizycznej włączono ALSFRS-R. Skala depresji ADI-12 pozwoliła na zidentyfikowanie 9 pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi, jednakże mieli oni zadowalające wyniki jakości życia w MLDL. Wyniki nie różniły się istotnie między osobami cierpiącymi na SLA i ich bliskimi. Według autorów jakość życia i depresja nie są zależne od fizycznej niepełnosprawności chorych na SLA.

Celem badania przeprowadzonego przez P. Sandstedt i wsp. [61] była ocena wpływu ciężkości choroby, zmęczenia, lęku, depresji, częstotliwości aktywności społecznych i związanych ze stylem życia, zdolności radzenia sobie i stosowania mechanicznego respiratora na jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQL) u 60 osób chorych na SLA. Autorzy wykazali, że ciężki przebieg choroby, słaba zdolność radzenia sobie oraz lęk i/ lub depresja były związane z gorszym wskaźnikiem HRQL.

Depresja w SLA odpowiedzialna jest także za wycofanie społeczne chorych. Według D.K. Schlüter i wsp. [62] wycofanie społeczne u chorych na SLA wiąże się nie tylko z większą niesprawnością ruchową i objawami uszkodzenia opuszki, ale również z nasileniem lęku i depresji w tej chorobie.

PODSUMOWANIE

SLA jest chorobą zwyrodnieniową układu nerwowego. Występuje w niej przede wszystkim postępująca utrata neuronów ruchowych, chociaż pomiędzy przypadkami obserwuje się wyraźną heterogenność fenotypową. Klinicznie obserwuje się objawy ruchowe i pozaruchowe. SLA prowadzi do inwalidztwa chorego i śmierci. Depresja jest istotnym problemem klinicznym, który ogranicza funkcjonowanie psychospołeczne i obniża jakość życia pacjenta. Aktualnie zwraca się uwagę na występowanie dużej depresji jako wczesnego markera zwyrodnienia mózgu. W pracy dokonano przeglądu piśmiennictwa na temat występowania depresji u chorych na SLA. Z danych piśmienniczych wynika, że depresja w tej grupie pacjentów jest rozpowszechniona w różnym stopniu.

Chorzy na SLA są bardziej narażeni na rozpoznanie depresji zarówno bezpośrednio przed, jak i po rozpoznaniu SLA. Wyniki badań dotyczące wpływu różnych czynników na występowanie depresji u chorych na SLA są niejednoznaczne. W badaniach wykazano, że nasilenie objawów depresyjnych było związane z płcią, zatrudnieniem, postrzeganym stanem zdrowia i typem SLA. Nasilenie depresji korelowało z szybszym postępem choroby i gorszym stanem czynnościowym. Ponadto występuje wysokie rozpowszechnienie depresji u pacjentów cierpiących na SLA, u których występują zaburzenia poznawcze, w porównaniu z pacjentami bez deficytów poznawczych. Natomiast w innych badaniach obserwowano, że depresja nie była związana z czasem trwania i prezentacją kliniczną choroby, płcią, wiekiem w momencie jej wystąpienia i stanem czynnościowym chorych. Także występowanie i nasilenie depresji nie były skorelowane z progresją choroby. Nie zaobserwowano również istotnych korelacji między poziomem depresji a funkcjami poznawczymi. Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że depresja u chorych na SLA ma istotny wpływ zarówno na fizyczne, jak i psychologiczne domeny ich jakości życia. Depresja u tych pacjentów związana jest z gorszą jakością życia i wycofaniem społecznym. Proponuje się, aby leczenie depresji u chorych na SLA obejmowało zarówno terapię poznawczo-behawioralną, jak i interwencję farmakologiczną.

PIŚMIENNICTWO

1. Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: 17071. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.71>
2. Grad LI, Rouleau GA, Ravits J, et al. Clinical spectrum of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017; 7(8): a024117. doi: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a024117>
3. Hulisz D. Amyotrophic lateral sclerosis: disease state overview. *Am J Manag Care*. 2018; 24(15 Suppl): 320–326.
4. Oskarsson B, Gendron TF, Staff NP. Amyotrophic lateral sclerosis: an update for 2018. *Mayo Clin Proc*. 2018; 93(11): 1617–1628. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.04.007>
5. Mejnartowicz JP. Stwardnienie zanikowe boczne jako choroba neuronu ruchowego. In: Kozubski W, editor. *Terapia w chorobach układu nerwowego*. Warszawa: PZWL; 2016. p. 438–447.
6. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018; 392(10161): 2299–2312. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)
7. Pełka-Wysiecka J, Samochowiec J. Depresja – czy faktycznie zróżnicowana farmakoterapia?. *Psychiatria* 2014; 11, 3: 141–147.
8. Otte CH, Gold SM, Penninx BW, et al. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2: 16065. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.65>
9. Réus GZ, E Titus SE, Abelaira HM, et al. Neurochemical correlation between major depressive disorder and neurodegenerative diseases. *Life Sci*. 2016; 158: 121–129. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.06.027>
10. Pużyński S, Wciórka J. Klasyfikacja zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania w ICD-10. Opisy kliniczne i wskazówki diagnostyczne. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Rewizja dziesiąta. Kraków–Warszawa: UWM Vesalius i IPIiN; 2000. p. 107–108.
11. Rao M. Depresja u osób cierpiących na choroby somatyczne. *Psychiatria po Dyplomie*. 2009; 6(1): 37–45.
12. Esser P, Metelmann M, Hartung T, et al. Psychosocial care for patients with amyotrophic lateral sclerosis: a narrative review. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 2019; 69(9–10): 372–381. doi: <https://doi.org/10.1055/a-0806-7862>
13. Galin S, Heruti I, Barak N, et al. Hope and self-efficacy are associated with better satisfaction with life in people with ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2018; 19(7–8): 611–618. doi: <https://doi.org/10.1080/21678421.2018.1476546>
14. Heidari ME, Nadali J, Parouhan A, et al. Prevalence of depression among amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2021; 287: 182–190. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.03.015>
15. Carvalho TL, de Almeida LM, Lorega CM, et al. Depression and anxiety in individuals with amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Trends Psychiatry Psychother*. 2016; 38(1): 1–5. doi: <https://doi.org/10.1590/2237-6089-2015-0030>

16. Pisa FE, Logroschino G, Casetta A, et al. The use of antidepressant medication before and after the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based cohort study. *Neuroepidemiology*. 2015; 44(2): 91–98. doi: <https://doi.org/10.1159/000374119>
17. Pagnini F, Manzoni GM, Tagliaferri A, et al. Depression and disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: a comprehensive meta-regression analysis. *J Health Psychol*. 2015; 20(8): 1107–1128. doi: <https://doi.org/10.1177/1359105314530453>
18. Wicks P, Abrahams S, Masi D, et al. Prevalence of depression in a 12-month consecutive sample of patients with ALS. *Eur J Neurol*. 2007; 14(9): 993–1001. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01843.x>
19. Cragg JJ, Seals R, Cashman N, et al. Journal Club: Depression before and after diagnosis with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2016; 87(21): 257–259. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000003363>
20. Turner MR, Goldacre R, Talbot K, et al. Psychiatric disorders prior to amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 2016; 80(6): 935–938. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.24801>
21. Roos E, Mariosa D, Ingre C, et al. Depression in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2016; 86(24): 2271–2277. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000002671>
22. Grabler MR, Weyen U, Juckel G, et al. Death anxiety and depression in amyotrophic lateral sclerosis patients and their primary caregivers. *Front Neurol*. 2018; 9: 1035. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01035>
23. Díaz JL, Sancho J, Barreto P, et al. Effect of a short-term psychological intervention on the anxiety and depression of amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Health Psychol*. 2016; 21(7): 1426–1435. doi: <https://doi.org/10.1177/1359105314554819>
24. Atassi N, Cook A, Pineda CM, et al. Depression in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*. 2011; 12(2): 109–112. doi: <https://doi.org/10.3109/17482968.2010.536839>
25. Prado LGR, Bicalho ICS, Vidigal-Lopes M, et al. Depression and anxiety in a case series of amyotrophic lateral sclerosis: frequency and association with clinical features. *Einstein (Sao Paulo)*. 2017; 15(1): 58–60. doi: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082017AO3870>
26. De Marchi F, Sarnelli MF, Solara V, et al. Depression and risk of cognitive dysfunctions in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2019; 139(5): 438–445. doi: <https://doi.org/10.1111/ane.13073>
27. Anca M, Sebastian A, Cristina R, et al. Predictors of depression in caucasian patients with amyotrophic lateral sclerosis in Romania. *Brain Sci*. 2020; 10(8): 470. doi: <https://doi.org/10.3390/brainsci10080470>
28. Wei Q, Zheng Z, Guo X, et al. Association between depression and survival in Chinese amyotrophic lateral sclerosis patients. *Neurol Sci*. 2016; 37(4): 557–563. doi: <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2472-y>
29. Chen D, Guo X, Zheng Z, et al. Depression and anxiety in amyotrophic lateral sclerosis: correlations between the distress of patients and caregivers. *Muscle Nerve*. 2015; 51(3): 353–357. doi: <https://doi.org/10.1002/mus.24325>
30. Nazemi M, Raad MH, Arzooomian CS, et al. Fatigue and depression in Iranian amyotrophic lateral sclerosis patients in Tehran in 2012. *Electron Physician*. 2016; 8(3): 2194–2198. doi: <https://doi.org/10.19082/2194>
31. Hillemecher T, Grassel E, Tigges S, et al. Depression and bulbar involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2004; 5(4): 245–249. doi: <https://doi.org/10.1080/14660820410021294>
32. Caga J, Ramsey E, Hogden A, et al. A longer diagnostic interval is a risk for depression in amyotrophic lateral sclerosis. *Palliat Support Care*. 2015; 13(4): 1019–1024. doi: <https://doi.org/10.1017/S1478951514000881>
33. Oh H, Sin MK, Schepp KG, et al. Depressive symptoms and functional impairment among amyotrophic lateral sclerosis patients in South Korea. *Rehabil Nurs*. 2012; 37(3): 136–144. doi: <https://doi.org/10.1002/RNJ.00045>
34. Thakore NJ, Pioro EP. Depression in ALS in a large self-reporting cohort. *Neurology*. 2016; 86(11): 1031–1038. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002465>
35. Cui F, Zhu W, Zhou Z, et al. Frequency and risk factor analysis of cognitive and anxiety-depressive disorders in patients with amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015; 11: 2847–2854. doi: <https://doi.org/10.2147/NDT.S90520>
36. McElhiney MC, Rabkin JG, Gordon PH, et al. Prevalence of fatigue and depression in ALS patients and change over time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80(10): 1146–1149. doi: <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.163246>
37. Carelli L, Solca F, Faini A, et al. The complex interplay between depression/anxiety and executive functioning: insights from the ECAS in a large ALS population. *Front Psychol*. 2018; 9: 450. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00450>
38. Watanabe Y, Raaphorst J, Izumi Y, et al. Cognitive and behavioral status in Japanese ALS patients: a multicenter study. *J Neurol*. 2020; 267(5): 1321–1330. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09655-9>
39. Wei Q, Chen X, Cao B, et al. Associations between neuropsychiatric symptoms and cognition in Chinese patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2016; 17(5–6): 358–365. doi: <https://doi.org/10.3109/21678421.2016.1154574>
40. Thakore NJ, Pioro EP. Laughter, crying and sadness in ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017; 88(10): 825–831. doi: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-315622>
41. Alejos M, Vázquez-Bourgon J, Santurtún M, et al. Do patients diagnosed with a neurological disease present increased risk of suicide? *Neurologia*. 2020; S0213-4853(20)30129-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.03.003>
42. Silva-Moraes MH, Bispo-Torres AC, Barouh JL, et al. Suicidal behavior in individuals with amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *J Affect Disord*. 2020; 277: 688–696. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.08.066>
43. Rabkin JG, Goetz R, Factor-Litvak P, et al. ALS COSMOS Study Group. Depression and wish to die in a multicenter cohort of ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2015; 16(3–4): 265–273. doi: <https://doi.org/10.3109/21678421.2014.980428>
44. Gourie-Devi M, Gupta R, Sharma V, et al. An insight into death wish among patients with amyotrophic lateral sclerosis in India using „Wish-to-Die Questionnaire”. *Neurol India*. 2017; 65(1): 46–51. doi: <https://doi.org/10.4103/0028-3886.198177>
45. Rabkin J, Goetz R, Murphy JM, et al. ALS COSMOS Study Group. Cognitive impairment, behavioral impairment, depression, and wish to die in an ALS cohort. *Neurology*. 2016; 87(13): 1320–1328. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000003035>
46. Beeldman E, Raaphorst J, Klein Twenaar M, et al. The cognitive profile of ALS: a systematic review and meta-analysis update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016; 87(6): 611–619. doi: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-310734>
47. Unglik J, Bungener C, Delgado D, et al. Emotional feeling in patients suffering from amyotrophic lateral sclerosis. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2018; 16(4): 414–422. doi: <https://doi.org/10.1684/pnv.2018.0762>
48. Caga J, Hsieh S, Highton-Williamson E, et al. Apathy and its impact on patient outcome in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 2018; 265(1): 187–193. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8688-4>
49. Caga J, Turner MR, Hsieh S, et al. Apathy is associated with poor prognosis in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol*. 2016; 23(5): 891–897. doi: <https://doi.org/10.1111/ene.12959>
50. Diaz-Abad M, Buczyner JR, Venza BR, et al. Poor sleep quality in patients with amyotrophic lateral sclerosis at the time of diagnosis. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2018; 20(2): 60–68. doi: <https://doi.org/10.1097/CND.0000000000000234>
51. Hübner J, Hübner I, Krocza S. Mood disorders and cognitive impairment in the course of increasing disability in patients suffering from amyotrophic lateral sclerosis. *Psychiatr Pol*. 2020; 54(2): 289–302. doi: <https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/103801>
52. Jakobsson Larsson B, Ozanne AG, Nordin K, et al. A prospective study of quality of life in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Acta Neurol Scand*. 2017; 136(6): 631–638. doi: <https://doi.org/10.1111/ane.12774>
53. Vázquez Medrano CR, Aho-Özhan HEA, Weiland U, et al. Disease progression but not physical state per se determines mental wellbeing in ALS. *J Neurol*. 2020; 267(12): 3593–3601. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10027-x>
54. Körner S, Kollwe K, Abdulla S, et al. Interaction of physical function, quality of life and depression in amyotrophic lateral sclerosis: characterization of a large patient cohort. *BMC Neurol*. 2015; 15: 84. doi: <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0340-2>
55. Pizzimenti A, Aragona M, Onesti E, et al. Depression, pain and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a cross-sectional study. *Funct Neurol*. 2013; 28(2): 115–119. doi: <https://doi.org/10.11138/FNeur/2013.28.2.115>
56. Chiò A, Mora G, Lauria G. Pain in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol*. 2017; 16(2): 144–157. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30358-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30358-1)
57. Edge R, Mills R, Tennant A, et al. TONiC study group. Do pain, anxiety and depression influence quality of life for people with amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease? A national study reconciling previous conflicting literature. *J Neurol*. 2020; 267(3): 607–615. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09615-3>
58. Kübler A, Winter S, Ludolph AC, et al. Severity of depressive symptoms and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair*. 2005; 19(3): 182–193. doi: <https://doi.org/10.1177/1545968305276583>
59. Paganoni S, McDonnell E, Schoenfeld D, et al. Functional decline is associated with hopelessness in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *J Neurol Neurophysiol*. 2017; 8(2): 423. doi: <https://doi.org/10.4172/2155-9562.1000423>
60. Grehl T, Rupp M, Budde P, et al. Depression and QOL in patients with ALS: how do self-ratings and ratings by relatives differ? *Qual Life Res*. 2011; 20(4): 569–574. doi: <https://doi.org/10.1007/s11136-010-9781-7>
61. Sandstedt P, Johansson S, Ytterberg Ch, et al. Predictors of health-related quality of life in people with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 2016; 370: 269–273. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.09.034>
62. Schlüter DK, Tennant A, Mills R, et al. Risk factors for social withdrawal in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2018; 19(7–8): 591–598. doi: <https://doi.org/10.1080/21678421.2018.1508477>