

Amyotrofická laterálna skleróza, viac než len neurologická diagnóza

MUDr. Kamila Ivanová

Psychiatrické oddelenie, FN Trnava

Amyotrofická laterálna skleróza (ALS) je ochorenie charakterizované progresívnou stratou motorických neurónov v mozgu a mieche (1). Ide o zriedkavé smrteľné neurodegeneratívne ochorenie, ktoré vedie k svalovej slabosti, atrofii a nakoniec k zlyhaniu dýchania v priebehu 2 – 4 rokov po nástupe symptómov (2). Jej presná príčina stále nie je celkom objasnená, hoci výskum poukazuje na genetický a environmentálny korelát (1). Za posledné desaťročie sa počet génov, ktoré sú dávané do pravdepodobného príčinného súvisu s ALS, dramaticky zvýšil (3). Mení sa i historický pohľad na ALS ako len na čisto motorickú poruchu (4). Viac sa začína diskutovať o duševných poruchách a o jednotlivých syndrómoch a symptómoch duševných porúch, ako možných prodromoch neurologickej symptomatiky ALS (5) a o ich základných spoločných patogenetických mechanizmoch ovplyvňujúcich "nemotorické" i motorické štruktúry v rámci centrálného nervového systému (CNS). Zistilo sa, že neurodegeneratívne ochorenie ALS predstavuje syndróm zahŕňajúci klinické, histopatologické a genetické spoločné premenné s frontotemporálnou demenciou (FTD) a schizofréniou (4, 6, 7) a v počiatočných štádiách mnohých neurodegeneratívnych ochorení sa u pacientov často vyskytujú práve symptómy depresie (8). Cieľom tohto článku je stručne priblížiť diagnózu ALS, najčastejšie psychické zmeny a poruchy, ktoré sú dávané do úzkeho súvisu s ALS a ich spoločné genetické pozadie. Nakoľko diagnóza ALS predstavuje interdisciplinárny problém, nevynímajúc psychiatrov, je potrebné sa zamyslieť nad ALS a FTD ako určitým kontinuom motorických chorôb (z anglickej literatúry: the frontotemporal dementia – motor neuron disease continuum) a nad depresiou ako možnou prodromálnou fázou ("skorým markerom") neurodegeneratívnych chorôb.

Kľúčové slová: amyotrofická laterálna skleróza, depresia, duševné poruchy, frontotemporálna demencia, neurodegeneratívne ochorenia

Amyotrophic lateral sclerosis, more than just a neurological diagnosis

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a disease characterized by the progressive loss of motor neurons in the brain and spinal cord (1). It is a rare fatal neurodegenerative disease that leads to muscle weakness, atrophy, and eventually respiratory failure within 2-4 years after the onset of symptoms (2). Its exact cause is still not fully understood, although research points to a genetic and environmental correlate (1). The number of these genes that have been attributed to a probable causal relationship with ALS has increased dramatically over the last decade (3). The historical view of ALS as a purely motor disorder also changes (4). There is more discussion about mental disorders and individual syndromes and symptoms of mental disorders, as possible prodromes of ALS neurological symptoms (5) and their basic common pathogenetic mechanisms affecting "non-motor" and motor structures within the central nervous system (CNS). There is a new finding, that neurodegenerative disease ALS is a syndrome involving clinical, histopathological, and genetic variables common to frontotemporal dementia (FTD) and schizophrenia (4, 6, 7) and in the early stages of many neurodegenerative diseases patients often experience symptoms of depression (8). The aim of this article is to briefly present the diagnosis of ALS, the most common mental changes and disorders that are closely related to ALS and their common genetic background. As the diagnosis of ALS is an interdisciplinary problem, including psychiatric, it is necessary to think of ALS and FTD as a certain continuum of motor diseases (the frontotemporal dementia-motor neuron disease continuum) and depression as a possible prodromal phase (an early marker) of neurodegenerative diseases.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, depression, mental disorders, frontotemporal dementia, neurodegenerative diseases

Psychiatr. prax, 2022;23(3):106-110

Úvod

ALS alebo Lou Gehrigova choroba je progresívne degeneratívne ochorenie nervového systému, stále nie celkom jasnej etiológie, s rýchlo progredujúcou motorickou disabilitou a fatálnou prognózou. Medián prežívania je 2 až 4 roky (9). Ochorenie je charakterizované pozvoľným zánikom periférnych a centrálnych motoneurónov (s výnimkou postihnutia extraokulárnych a sfinkterových svalov). Ide o kaskádu následných dejov, na konci ktorých je programovaná smrť bunky (apoptóza) v selektívnych subpopuláciách

neurónov (10). Postihnutie konkrétnych oblastí následne determinuje prejavy choroby (1, 11, 12). Väčšina prípadov ALS, cca 90 %, sa vyskytuje sporadicky (náhodne) (13, 14), 5 – 10 % prípadov ALS je familiárne podmienených (11). Približne 10 – 20 % prípadov ALS má jasnú genetickú etiológiu (12) (genetické faktory ale hrajú taktiež určitú rolu aj pri „sporadických“ formách ALS a to cca až v 8 % prípadov (15)). S familiárnou formou ALS je doposiaľ spájaných viac ako 30 rôznych génov (13). V súvislosti s ALS je najčastejšie zmieňovaná expanzia hexanukleoti-

dov C9orf72 a mutácie missense v SOD1, ako najbežnejšie genetické príčiny, nie neobvykle v súčinnosti i s rôznymi inými génmi. Asymptomatickí nosiči mutácií v týchto génoch tvoria jedinú skupinu, o ktorej je známe, že je vystavená vysokému riziku ALS, a u ktorej je možné reálne zväziť štúdium tzv. "presymptomatickej choroby" (12). TARDBP, FUS, OPTN, VCP, UBQLN2 a PFN sú ďalšie dôležité gény so základným vzťahom k ALS (13). Treba zdôrazniť, že i najčastejšou príčinou FTD je expanzia hexanukleotidov GGGGCC v C9orf72, a tá môže súvisieť s relatívne

“čistými formami” ALS a FTD alebo ich kombináciou. Uvedené vedie k diskusii, či objav hexanukleotidových repetícií v C9orf72, ako hlavnej genetickej príčiny ALS a frontotemporálnej demencie, nedokazuje, že tieto dve diagnózy by mohli byť extrémami fenotypového spektra jediného ochorenia (takzvané motor neuron disease – FTD continuum) (16). Súčasná štúdia uvádzajú incidenciu ALS v rozmedzí 0,6 až 3,8 prípadov na 100 000 obyvateľov/rok. Prevalencia ALS sa odhaduje na 4,1 až 8,4 prípadov na 100 000 osôb. Jednou z teórií prudkého nárastu nových prípadov ALS je hypotéza environmentálneho znečistenia a expozícia rizikovým kontaminantom (17). Mužské pohlavie sa už dlho považuje za rizikový faktor pre ALS. Nedávne štúdie ukázali, že priemerný vek nástupu ALS je 51 až 66 rokov (18, 19).

Psychiatrické aspekty ALS

Pohľad na ALS ako ochorenie, pri ktorom sú postihnuté iba motorické funkcie a dýchanie, ale myseľ zostáva intaktná, sa za posledné roky prudko zmenil. Je známe, že niektoré psychické poruchy sú v príbuzenstve pacientov s ALS nadmerne zastúpené (napr. psychotické ochorenia, schizofrénia, suicídii, demencie) a to u oboch skupín, s aj bez dokázanej expanzie C9orf72) a psychiatrické symptómy u pacientov s ALS môžu predchádzať nástup motorickej symptomatiky (5, 20). Psychiatrické komorbidity, ktoré sa môžu u pacientov s ALS vyskytnúť, či už pred diagnostikovaním samotnej ALS alebo súčasne s priebehom ochorenia, sú napr. psychóza alebo poruchy nálady (4). Môže sa stať, že sa skoré štádium neurodegeneratívnych chorôb často mylne “zamení” práve za primárnu duševnú poruchu (21).

ALS a demencie

Formy ALS združené s demenciou, tzv. ALS plus syndrómy, charakteristické prítomnosťou porúch správania, kognitívnu dysfunkciu a postihnutím exekutívnych funkcií, prevažne typu FTD, tvoria skupinu FTLT – MND (frontotemporal like dementia – motor neuron disease) a v poslednom čase sa diagnostikujú relatívne často (22). Bol objavený spoločný menovateľ postih-

nutia, a to prítomnosť ubikvitínových inklúzií v jadrách či cytoplazme motorických neurónov, ale i v ďalších neurónoch a gliách (23, 24). Ide najčastejšie o agregáty proteínu Tar DNA väzbový proteín 43 (TDP-43) zo skupiny RNA-/DNA-väzbových proteínov. ALS a FTD majú i ďalší spoločný patogénny proteín zvaný FUS (fused-in-sarcoma protein), ktorého prítomnosť je však v porovnaní s TDP-43 omnoho zriedkavejšia (25).

Odborné publikácie prinášajú v súvislosti so zmieňovanou problematikou ďalšie zaujímavé informácie:

- až u cca 50 % pacientov s ALS sa začnú časom vyvíjať kognitívne a behaviorálne poruchy podobné FTD (26);
- reč a exekutívne funkcie sú jedny z najčastejšie postihnutých domén, rovnako zhoršenie pamäte, ktoré ale zriedkavo existuje izolovane (27);
- 13 až 15 % pacientov s ALS spĺňa kritériá pre FTD (1, 26, 27, 28) a u postihnutých je práve dementný syndróm zvyčajne i skorým príznakom ich ochorenia;
- z druhej strany, mierne postihnutie motorických neurónov sa pozoruje u približne 40 % pacientov s FTD (29, 30);
- u 5 – 15 % pacientov s ALS sa ALS alebo FTD vyskytuje v rodine (29);
- rozpoznanie kognitívnej a behaviorálnej poruchy je dôležité, pretože býva spojená s genetickými mutáciami (napr. C9orf72) (28, 31) a dôkaz C9orf72 je zároveň jediným konzistentne zdokumentovaným rizikovým faktorom pre vývoj kognitívneho alebo behaviorálneho poškodenia pri ALS (je dokázané, že pacienti s kognitívnym a/alebo behaviorálnym poškodením prežívajú kratšie v porovnaní s pacientmi bez takéhoto poškodenia);
- spoločné premenné ALS a FTD predstavujú kontinuitu symptómov, kam zahrňame poruchy pamäti, apatiu a zmeny správania (z nich mnohé napodobňujú práve typické príznaky depresie) (32, 33);
- 50 % pacientov s ALS s rodinnou anamnézou ALS alebo FTD sú nositeľmi expanzie hexanukleotidov C9orf72 (34, 35);
- expanzia C9orf72 bola zaznamenaná až v 12 % prípadov s familiárnym výskytom FTD (36);

- expanzia C9orf72 bola ďalej zaznamenaná i v súvislosti s ALS-FTD psychózami, parkinsonizmom (37), kortikobazálnou degeneráciou (38) a samovražedným správaním (39);
- štúdia zaoberajúca sa mierou výskytu ALS v rámci populácie schizofrenikov k dispozícii nie je, napriek tomu vyšší výskyt schizofrénie u príbuzných s ALS naznačujú zaujímavú hypotézu, že niektoré formy ALS sú neurovývojového pôvodu a že patogénne procesy vedúce k ochoreniu sa môžu prejavovať v neurologickej aj psychiatrickej oblasti, a že u niektorých príbuzných predstavujú psychiatrické symptómy možný endofenotyp ochorenia;
- iná štúdia prináša zistenia, že napriek tomu, že u príbuzných pacientov s ALS bola zistená vyššia miera samovrážd (niektoré zdroje uvádzajú extrémne nadmerné zastúpenie samovrážd v príbuzenstve pacientov s ALS), miera depresie zvýšená nebola (dané zistenie by mohlo naznačovať, že samovráždy v tejto skupine súviseli skôr s impulzivitou, ako so zmenami nálady) (40);
- vo väčšine prípadov bežných MND nejaví mozog makroskopické abnormality (až pri dlhodobom priebehu ochorenia môže byť atrofovaný gyrus praecentralis), avšak v prípade MND so sprievodnou demenciou je viditeľná atfia oblasti prefrontálneho, frontálneho a temporálneho kortexu v rôznej miere (41).

Depresia vo vzťahu k ALS

Pacienti s neurodegeneratívnymi ochoreniami (NDO) mávajú na začiatku ochorenia odlišné, fokálne vzorce neuronálnej disrupcie, čo vedcom poskytuje jedinečný model a príležitosť pre štúdium vzťahov medzi mozgom, motorikou a správaním. Do centra pozornosti sa v poslednom čase dostáva vzťah medzi depresiou a ALS a snaha o jeho hlbšie preskúmanie. V odborných publikáciách sa totiž môžeme stretnúť s polemikou ohľadom depresie ako možného markera a rizikového faktora vzniku neurodegeneratívnych ochorení a je známe, že práve depresívne poruchy sú často komorbidné s neurodegeneratívnymi ochoreniami (42). Údaje o prevalencii

depresie a užívání antidepresív u pacientov s ALS sa v rámci publikovaných prierezových a klinických štúdií líšia. Tieto kontrastné výsledky sú čiastočne vysvetlené napr. odlišnými technikami merania, sprievodnými kognitívnymi symptómami pacientov s ALS a vplyvom somatických ťažkostí.

Cieľom švédskej štúdie z roku 2016 (43) bolo preskúmať mieru výskytu depresie a užívania antidepresív pred a po diagnostikovaní ALS. Zdrojom informácií a zistení bola celoštátna vzorka pacientov s ALS, pričom ako referenčná vzorka sa použila náhodná vzorka švédskej populácie. V tejto rozsiahlej populačnej štúdií sa zistilo, že pacienti s ALS majú vyššie riziko rozvoja depresie a užívania antidepresív bezprostredne pred aj po diagnostikovaní ochorenia.

Viacere štúdie naozaj preukázali a potvrdili, že u pacientov s ALS je pravdepodobnejšie, že sa u nich vyvinie depresia, ako u jedincov bez ALS, hoci konečné údaje sa značne líšia (prevalencia depresie varíruje z pôsobivo vysokých hodnôt 48 – 75 % na 0,9 – 12 % (44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51).

Vyplyvajú z veľkej observačnej štúdie publikovanej v roku 2016, až u 17 % pacientov s ALS bola diagnostikovaná závažná depresívna porucha a viac ako polovica z nich užívala antidepresíva (52). Ďalšia kohortová štúdia pochádzajúca z Talianska priniesla variabilný údaj o užívaní antidepresív medzi pacientmi s ALS. V tejto kohorte bola prevalencia užívania AD 37,3 %, čo je viac ako v bežnej populácii. Viac ako jedna tretina pacientov teda užívala AD (53).

Výsledky inej štúdie publikovanej v roku 2011 ukázali, že prevalencia miernej a ťažkej depresie varírovala od 29 % do 6 %. Viac ako jedna tretina pacientov zaradenej do štúdie užívala antidepresíva na liečbu depresie, sialorey a pseudo-bulbárneho afektu (54). Pacientom s ALS môžu byť totiž antidepresíva predpísané aj z iných dôvodov ako je depresia, a to je hypersalivácia (žiaduci anticholinergický vedľajší účinok antidepresíva) a labilná afektivita (pacienti náhle a bez kontroly plačú alebo sa smejú). Tieto možnosti pravdepodobne vysvetľujú výraznejšie zvýšenie rizika pri užívaní antidepresív po diagnostikovaní ALS.

Užívanie antidepresív pred diagnózou ALS bolo menej skúmané, hoci zvýšené užívanie antidepresív bolo zaznamenané v 2 menších štúdiách (53, 60).

Zistené údaje síce potvrdzuje i metaanalýza z roku 2015 (šlo o komplexný a rozsiahly prehľad literatúry so súborom 3 190 pacientov s ALS z celkovo 103 štúdií zameranej na ALS a depresiu), avšak išlo prevažne o mierne depresívne prežívanie a celkové prežívanie pacientov bolo značne ovplyvnené somatickými príznakmi ochorenia. Táto štúdia sa totiž zamerala práve na vplyv telesnej disability a preskúmala negatívny vplyv funkčného obmedzenia na presnosť hodnotenia depresie u pacientov s ALS. Štúdiou bola potvrdená hypotéza, že objektívne meranie depresie a jej závažnosti u pacientov s ALS je "zmätené" prítomnosťou samotných somatických symptómov. Uvedené následne prináša riziká chybného stanovenia diagnózy depresie a riziká užívania ordinovaných antidepresív (nežiaduce vedľajšie účinky AD, ktoré môžu byť obzvlášť problematické práve pre pacientov s ALS, napr. strata rovnováhy a závraty) (55).

Štúdia uverejnená v roku 2014 (išlo o preskúmanie relatívnych rizík z existujúcich metaanalýz) poukazuje na to, že rozvoj depresie v strednom veku môže byť špecifickým rizikovým faktorom neurodegeneratívnych porúch. Mohol by to byť práve ten marker, ktorý by bol "skrínovaný" v primárnej starostlivosti, s cieľom podchytiť subpopuláciu, na ktorú by sa mohli zamerať budúce neuroprotektívne stratégie (56).

Existujú dôkazy o silnej asociácii medzi hospitalizáciou s diagnózou schizofrénie, bipolárnej poruchy, depresie alebo úzkosti a diagnostikovaním ALS v rámci nasledujúceho roka. Samotná diagnóza depresie bola významne spojená s prvým záznamom o ALS o ≥ 5 rokov neskôr, čo je v súlade s rastúcimi dôkazmi o veľkej depresívnej poruche ako skorého markera cerebrálnej neurodegenerácie (57) a naznačuje, že porucha nálady celkovo je súčasťou prodromálnej kaskády NDO (5, 43). Uvedená asociácia platí i pri Parkinsonovej chorobe (58) a demenciách v širšom zmysle (59, 60). Rovnako bolo zaznamenané zvýšené riziko rozvoja depresie po manifestácii

ALS, najmä do 1 roka od objavenia sa motorických symptómov (podrobne vyššie). Rovnaká zvýšená prevalencia pred a po nástupe ALS platí aj pre symptómy úzkosti a neuroticizmu (18, 43).

Ďalšia populačná štúdia zistila prevalenciu depresie u pacientov s kortikobazálnym syndrómom na 70 % (61). Odhady depresívnej komorbidity u pacientov so syndrómom Alzheimerovej choroby sú oveľa variabilnejšie, pričom štúdie uvádzajú mieru prevalencie od 13 do 51 %. Navyše, niektoré symptómy NDO, ako je apatia a psychomotorické spomalenie, sa môžu fenomenologicky prekrývať s depresiou (57, 62, 63), ako už bolo zmieňované vyššie.

Depresia môže byť prodromálnym príznakom ALS i napriek tomu, že sú motorické symptómy tradične vnímané ako prvé a hlavné symptómy ALS. Depresia môže byť tiež skorým prejavom degenerácie predného laloka a môže predstavovať príznak poškodenia horného motorického neurónu, ktorý predznamenáva rozšírenejšie kortikálne postihnutie. Okrem toho sa depresívne symptómy môžu tiež prekrývať so symptomatikou kognitívneho poškodenia, čo vedie k potenciálnej nesprávnej klasifikácii týchto dvoch diagnóz medzi pacientmi s ALS, ktorí majú súbežnú kognitívnu poruchu alebo FTD. Okrem FTD, komorbidity ALS s inými neurodegeneratívnymi poruchami, ako je Parkinsonova choroba, môže tiež prispieť k asociácii medzi predchádzajúcou depresiou a zvýšeným rizikom ALS (medzi objavením sa prvého symptómu a konečnou diagnózou je interval v priemere 1 rok) (64, 65). Depresia môže byť výsledkom psychického utrpenia počas progresívneho rozvoja motorických symptómov a často stresujúceho diagnostického procesu pred samotným stanovením diagnózy ALS (66).

Záver

ALS je nevyliciteľné progredujúce degeneratívne ochorenie s pestrou paletou sprievodných somatických i psychických symptómov. Počet nových prípadov ALS stále stúpa aj na Slovensku. Kľúčovú úlohu pri prognóze ochorenia zohráva jeho skorá diagnostika a multidisciplinárny prístup s kombinovanou a individuálne cieľovou liečbou v každej fáze pacientovho ochorenia. Ako vyplý-

va z preštudovanej dostupnej literatúry a kazuistik, diagnostika ALS nebýva vždy ani jednoduchá, ani rýchla. Čoraz viac sa diskutuje o tom, že psychické poruchy často predchádzajú nástup motorických symptómov ALS a ich úzky vzťah s patológiou motorických neurónov môže byť spôsobený ich základným spoločným patogénnym mechanizmom, ovplyvňujúcim “nemotorické” štruktúry v rámci CNS a spoločným genetickým korelátom. Dlhé roky skúmania génov viedli k identifikácii hexanukleotidovej opakovanej expanzie v nekódujúcej oblasti génu chromozómu 9 s otvoreným čítacím rámcom 72 (C9ORF72) ako bežnej príčiny FTD/ALS, familiárnej FTD a familiárnej ALS. Zaujímavé a z hľadiska skríningu NDO významné sú práve úvahy o depresii ako možnej prodromálnej fáze tejto skupiny ochorení. Depresia je totiž u pacientov s neurodegeneratívnym ochorením prevládajúca a do značnej miery opomínaná diagnóza. Je však potrebný ďalší výskum, aby sa zistil dôvod veľmi vysokej miery koexistencie týchto dvoch stavov a či je depresia rizikovým faktorom alebo dôsledkom neurodegeneratívnych porúch. Rastúci záujem o skúmanie vysoko variabilnej prezentácie symptómov ALS dáva nádej na pochopenie celej problematiky. Faktom však zostáva, že pacienti s ALS majú vyššie riziko vzniku depresie ako jedinci bez ALS v priebehu roka pred a rok po diagnostikovaní ALS. Celkovo sa však doposiaľ nepreukázalo, že by sprievodné psychiatrické ochorenie (či už predchádzajúce diagnózu ALS alebo diagnostikované po) významne ovplyvnilo prognózu a prežívanie pacientov s ALS, ale môže predstavovať zhoršenú kvalitu života, zvýšenú záťaž pre opatrovateľov a sponchybnovať etické rozhodnutia, najmä pokiaľ ide o rozhodnutia v terminálnej fáze ochorenia. Preto by si lekári mali byť vedomí úzkeho vzťahu medzi ALS a psychiatrickými poruchami a včas riešiť špecializované intervencie.

Autorka článku vyhlasuje, že nie je v nijakom konflikte záujmov.

Literatúra

- Van Es MA, et al. Amyotrophic lateral sclerosis /online/. The Lancet. 2017;390(10107):2084-2098. [https://www.thelancet.com/article/S0140-6736\(17\)31287-4/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(17)31287-4/fulltext)
- Tang L, Fan D. Amyotrophic lateral sclerosis: new era, new challenges [online]. Lancet Neurol. 2022;21(5):400-401. [https://www.thelancet.com/journals/lanneu/article/PIIS1474-4422\(22\)00084-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanneu/article/PIIS1474-4422(22)00084-9/fulltext)
- Todd TW, Petrucelli L. Modelling amyotrophic lateral sclerosis in rodents /online/. Nature Reviews Neuroscience. 2022;23:231-251. <https://doi.org/10.1038/s41583-022-00564-x>
- Zucchi E, et al. Psychiatric Symptoms in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Beyond a Motor Neuron Disorder /online/. Front In Neurosci. 2019. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2019.00175/full>
- Turner MR, et al. Psychiatric disorders prior to amyotrophic lateral sclerosis /online/. Annals of neurology. 2016;80(6):935-938. <https://doi.org/10.1002/ana.24801>
- Turner MR, Swash M. The expanding syndrome of amyotrophic lateral sclerosis: a clinical and molecular odyssey /online/. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;86:667-673. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25644224/>
- Burrell JR, et al. The frontotemporal dementia-motor neuron disease continuum /online/. Lancet. 2016;388:919-931. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673616007376>
- Shdo SM, et al. Depressive Symptom Profiles Predict Specific Neurodegenerative Disease Syndromes in Early Stages /online/. Frontiers In Neurology. 2020. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.00446/full>
- Vucic S, et al. Advances in treating amyotrophic lateral sclerosis: insights from pathophysiological studies /online/. Trends Neurosci. 2014;37(8):433-442. <http://blogs.bellvitgehospital.cat/wp-content/uploads/2014/06/AVANCES-Y-TTO-ELA.pdf>
- Štětkářová I, et al. Nové poznatky v diagnostice a léčbě amyotrofické laterální sklerózy /online/. Cesk Slov Neurol N. 2018;81(5):546-554. <https://www.csn.eu/casopisy/ceska-slovenska-neurologie/2018-5-5/nove-poznatky-v-diagnostice-a-lechbe-amyotroficke-lateralni-sklerozy-63932>
- Hardiman O, et al. The changing picture of amyotrophic lateral sclerosis: lessons from European registers [online]. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017;88(7):557-563. <https://jnnp.bmj.com/content/88/7/555>
- Benatar M, et al. First International Pre-Symptomatic ALS Workshop. Preventing amyotrophic lateral sclerosis: insights from pre-symptomatic neurodegenerative diseases /online/. Brain. 2022;145(1):27-44. <https://doi.org/10.1093/brain/awab404>
- Renton AE, et al. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics /online/. Nature Neuroscience. 2014;17(1):17-23. <https://doi.org/10.1038/nn.3584>
- Matejíčka P, et al. Faktory ovplyvňujúce včasnosť diagnostiky amyotrofickéj laterálnej sklerózy /online/. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie. 2018;81(3):353-357. <https://www.csn.eu/casopisy/ceska-slovenska-neurologie/2018-3-8/faktory-ovplyvnujuce-vcasnost-diagnostiky-amyotrofickej-lateralnej-sklerozy-63701>
- Smith BN, et al. The C9ORF72 expansion mutation is a common cause of ALS1=FTD in Europe and has a single founder /online/. Eur J Hum Genet. 2013;21(1):102-108. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22692064/>
- Mahoney CJ, et al. Frontotemporal dementia with the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: clinical, neuroanatomical and neuropathological features /online/. Brain. 2012;135(3):736-750. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22366791/>
- Swash M, Eisen A. Hypothesis: amyotrophic lateral sclerosis and environmental pollutants /online/. Muscle & Nerve. 2020;62(2):187-191. https://www.researchgate.net/publication/339732667_Hypothesis_Amyotrophic_lateral_sclerosis_and_environmental_pollutants
- Longinetti E, Fang F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature /online/. Curr Opin Neurol. 2019;32(5):771-776. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6735526/>
- Ingre C, et al. Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis /online/. Clin Epidemiol. 2015;7:181-193. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4334292/>
- Mioshi E, et al. Neuropsychiatric changes precede classic motor symptoms in ALS and do not affect survival /online/. Neurology. 2014;82(2):149-155. <https://n.neurology.org/content/82/2/149>
- Wooley JD, et al. The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease; rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease /online/. J Clin Psych. 2011;72(2):126-33. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21382304>
- Hardiman O, et al. Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis /online/. Nat Rev Neurol. 2011;7(11):639-649. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21989247/>
- Geser F, et al. Evidence of Multisystem Disorder in Whole-Brain Map of Pathological TDP-43 in Amyotrophic Lateral Sclerosis /online/. Arch Neurol. 2008;65(5):636-641. <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/795593>
- Geser F, et al. Clinical and pathological continuum of multisystem TDP-43 proteinopathies /online/. Arch Neurol. 2009;66(2):180--189. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19204154/>
- Aulas A, Vande Velde C. Alterations in stress granule dynamics driven by TDP-43 and FUS: a link to pathological inclusions in ALS? /online/. Front Cell Neurosci. 2015;9:423. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2015.00423/full>
- Phukan J, et al. The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study /online/. J Neurol Neurosurg Psychiatr. 2012;83(1):102-08. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21836033/>
- Elamin M, et al. Cognitive changes predict functional decline in ALS: a population-based longitudinal study /online/. Neurology. 2013;80(17):1590-97. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23553481/>
- Turner MR, et al. Controversies and priorities in amyotrophic lateral sclerosis /online/. Lancet Neurol. 2013;12(3):310-22. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23415570/>
- Wingo TS, et al. The heritability of amyotrophic lateral sclerosis in a clinically ascertained United States research registry /online/. PLoS One. 2011;6. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0027985>
- Burrell JR, et al. Motor neuron dysfunction in frontotemporal dementia /online/. Brain. 2011;134(9):2582-94. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21840887/>
- Neumann M, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis /online/. Science. 2006;314(5796):130-33. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17023659/>
- Renton AE, et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD /online/. Neuron. 2011;72(2):257-268. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3200438/>
- Lillo P, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a behavioral and cognitive continuum /online/. Amyotroph Lateral Scler. 2012;13(1):102-109. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22214356/>
- Smith BN, et al. The C9ORF72 expansion mutation is a common cause of ALS1=FTD in Europe and has a single founder /online/. Eur J Hum Genet. 2013;21(1):102-108. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22692064/>
- Byrne S, et al. Cognitive and clinical characteristics of patients with amyotrophic lateral sclerosis carrying a C9orf72 repeat expansion: a population-based cohort study /online/. Lancet Neurol. 2012;11(3):232-240. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3315021/>
- DeJesus-Hernandez M, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS /online/. Neuron. 2011;72(2):245-256. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3202986/>
- Floris G, et al. Frontotemporal dementia with psychosis, parkinsonism, visuo-spatial dysfunction, upper motor neuron involvement associated to expansion of C9ORF72: a peculiar phenotype? /online/. J Neurol. 2012;259(8):1749-1751. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4164047/>
- Lindquist S, et al. Corticobasal and ataxia syndromes widen the spectrum of C9ORF72 hexanucleotide expansion disease /online/. Clin Genet. 2013;83(3):279-283. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22650353/>

39. Synofzik M, et al. Suicide attempt as the presenting symptom of c9orf72 dementia /online/. *Am J Psychiatry*. 2012;169(11):1211-1213. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23128926/>
40. Schoder D, et al. Morbid risk for schizophrenia in first-degree relatives of people with frontotemporal dementia /online/. *Br J Psychiatry*. 2010;197(1):28-35. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20592430/>
41. McKenna MC, et al. Frontotemporal Pathology in Motor Neuron Disease Phenotypes: Insights From Neuroimaging /online/. *Frontiers in Neurology*. 2021;12. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2021.723450>
42. Baquero M, Martín N. Depressive symptoms in neurodegenerative diseases /online/. *World J Clin Cases*. 2015;3(8):682-93. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4539408/>
43. Roos E, et al. Depression in amyotrophic lateral sclerosis /online/. *Neurology*. 2016;86(24):2271-2277. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002671>
44. Hogg KE, et al. The psychological impact of motor neurone disease /online/. *Psychol Med*. 1994;24(3):625-632. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7991744/>
45. Lou JS, et al. Fatigue and depression are associated with poor quality of life in ALS /online/. *Neurology*. 2003;60(1):122-123. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12525733/>
46. Kurt A, et al. Depression and anxiety in individuals with amyotrophic lateral sclerosis: epidemiology and management /online/. *CNS Drugs*. 2007;21(4):279-291. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17381183/>
47. Bungener C, et al. Psychopathology in amyotrophic lateral sclerosis: a preliminary study with 27 ALS patients /online/. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2005;6(4):221-225. https://www.researchgate.net/publication/7450017_Psychopathology_in_amyotrophic_lateral_sclerosis_a_preliminary_study_with_27_ALS_patients_Amyotroph_Lateral_Scler_Other_Motor_Neuron_Disord_6221-225
48. Olsson Ozanne AG, et al. Quality of life, anxiety and depression in ALS patients and their next of kin /online/. *J Clin Nurs*. 2011;20(1-2):283-291. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21108676/>
49. Averill AJ, et al. Psychological health in patients with amyotrophic lateral sclerosis /online/. *Amyotroph Lateral Scler*. 2007;8(4):243-254. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17653923/>
50. Kubler A, et al. Severity of depressive symptoms and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis /online/. *Neurorehabil Neural Repair*. 2005;19(3):182-193. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16093409/>
51. Lule D, et al. Quality of life in fatal disease: the flawed judgement of the social environment /online/. *J Neurol*. 2013;260(11):2836-2843. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23989341/>
52. Thakore NJ, Piro EP. Depression in ALS in a large self-reporting cohort /online/. *Neurology*. 2016;86(11):1031-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26888995/>
53. Pisa FE, et al. The use of antidepressant medication before and after the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based cohort study /online/. *Neuroepidemiology*. 2015;44(2):91-98. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25765191/>
54. Atassi N, et al. Depression in amyotrophic lateral sclerosis /online/. *Amyotroph Lateral Scler*. 2011;12(2):109-112. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21091399/>
55. Pagnini F, et al. Depression and disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: a comprehensive meta-regression analysis /online/. *J Health Psychol*. 2015;20(8):1107-1128. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24764286/>
56. Norton S, et al. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data /online/. *Lancet Neurol*. 2014;13(8):788-794. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25030513/>
57. Chi S, et al. Depression in Alzheimer's disease: epidemiology, mechanisms, and management /online/. *J Alzheimers Dis*. 2014;42(3):739-55. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24946876/>
58. Gustafsson H, et al. Depression and subsequent risk of Parkinson disease: a nationwide cohort study /online/. *Neurology*. 2015;84(24):2422-2429. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25995056/>
59. Ismail Z, et al. Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment /online/. *Alzheimers Dement*. 2016;12(2):195-202. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4684483/>
60. Reus GZ, et al. Neurochemical correlation between major depressive disorder and neurodegenerative diseases /online/. *Life Sci*. 2016;158:121-129. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27370938/>
61. Cummings JL. Cognitive and behavioral heterogeneity in Alzheimer's disease: seeking the neurobiological basis /online/. *Neurobiol Aging*. 2000;21(6):845-61. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11124429/>
62. Chi S, et al. The prevalence of depression in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis /online/. *Curr Alzheimer Res*. 2015;12(2):189-98. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25654505/>
63. Rabkin JG, et al. Prevalence of depressive disorders and change over time in late-stage ALS /online/. *Neurology*. 2005;65(1):62-67. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1201558/>
64. Korner S, et al. Prevalence and prognostic impact of comorbidities in amyotrophic lateral sclerosis /online/. *Eur J Neurol*. 2013;20(4):647-654. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23094606/>
65. Khishchenko N, et al. Time to diagnosis in the National Registry of Veterans with Amyotrophic Lateral Sclerosis /online/. *Amyotroph Lateral Scler*. 2010;11(1-2):125-132. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19153849/>
66. Nzwalo H, et al. Delayed diagnosis in ALS: the problem continues /online/. *J Neurol Sci*. 2014;343(1-2):173-175. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24972820/>

MUDr. Kamila Ivanová

Psychiatrické oddelenie FN Trnava
Andreja Žarnova 11, 917 75 Trnava
kamila.ivanova@gmail.com

