

Det Helsevitenskapelige fakultet

## **Angst hos pasienter med Amyotrofisk lateralsklerose**

En litteraturgjennomgang av korrelerende faktorer

Kirsi Leppälä

Masteroppgave i Medisin, MK-16, juni 2022



## Forord

Rask progredierende alvorlige sykdommer med korte leveutsikter kan være ledsaget av dårlig mental helse, som kan gjøre det vanskelig for pasienter å nyte den begrensede tiden de har igjen. Ved noen sykdommer kan pasienter være betydelig plaget, uten å enkelt kunne uttrykke det. Jeg er interessert i å se på noe som er blitt lite studert og finne ut hvilke faktorer som kan ha sammenheng med redusert mental helse hos pasienter med en slik sykdom.

Jeg vil takke min veileder André Henriksen som har vært med i dette prosjektet fra begynnelsen til slutten og vært til utrolig stor hjelp. Tusen takk for alle gode råd og for tålmodighet!

30.5.2022

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Karin Leppan".

# Sammendrag

**Formål:** Målet med denne studien er å oppsummere faktorer som korrelerer med økt angst hos pasienter med Amyotrofisk lateralsklerose (ALS).

**Bakgrunn:** ALS er en sjelden motonevronsykdom med rask progresjon og dårlig prognose. Angst er en vanlig komorbiditet ved ALS, men rammer pasienter i ulik grad. Økt forståelse om hvilke faktorer som korrelerer med redusert mental helse kan bidra til å identifisere pasienter med økt sannsynlighet for psykiske plager, som angst. Kunnskap om korrelerende faktorer kan også øke kunnskap om hva ubehandlet angst kan føre til. Dette gir mulighet til bedre palliativ behandling.

**Metode:** Denne litteraturstudien oppsummerer korrelasjoner fra tverrsnitt- og kohortstudier. Artikler er blitt kvalitetsvurdert, etterfulgt av dataekstraksjon og analyse. Korrelasjoner er gitt som Spearmans rho, Odds ratio, Student's t test, Mann Whitneys test, eller multippel regresjon.

**Resultater:** Negative mestringsstrategier som sosial isolering og emosjonell lukkethet korrelerer med økt angst. Angst korrelerte betydelig med depresjon og med nedsatt livskvalitet. Noen studier fant også korrelasjon med smerte, søvnproblemer, stigma, kognitiv funksjon og nedsatt matlyst, men disse faktorene er lite studert. Kvinner kan muligens ha noe større risiko for angst enn menn, men resultater for det samt for andre sosiodemografiske variabler og for kliniske sykdomskarakteristika var motstridende.

**Konklusjon:** Mental helse og spesielt angst ved ALS er lite studert. Flere studier kreves for å ordentlig kunne identifisere pasienter med økt risiko for angst og for å kunne forstå hvilke konsekvenser det kan ha for pasienten.

# Innholdsfortegnelse

Forord .....	1
Sammendrag .....	2
1 Innledning.....	6
1.1 Bakgrunn .....	6
1.2 Oppgavens mål .....	8
1.3 Statistiske begreper.....	8
2 Amyotrofisk lateralsklerose .....	10
2.1 Oversikt over Amyotrofisk lateralsklerose.....	10
2.2 Undertyper, kliniske stadier, symptomer og behandling.....	11
2.3 Angst ved Amyotrofisk lateralsklerose .....	12
2.4 Livskvalitet .....	13
2.5 Mestringsstrategier .....	14
2.6 Sosialt stigma.....	15
2.7 Kartlegging av angst.....	15
2.8 Behandling av angst ved ALS .....	16
3 Materiale og metode.....	18
3.1 Søkestrategi .....	18
3.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier.....	19
3.3 Studiekvalitet.....	20
3.4 Dataekstraksjon og analyse .....	20
4 Resultater.....	21
4.1 Studieutvalg .....	21
4.2 Studiekarakteristika .....	22
4.3 Risiko for systemisk skjevhet.....	31

4.4	Analyse .....	31
4.4.1	Oppsummering .....	31
4.4.2	Korrelerende faktorer .....	32
5	Diskusjon.....	36
5.1	Tolkning av resultater .....	36
5.2	Svakheter og styrker i litteraturstudien.....	41
6	Konklusjon .....	43
	Referanseliste .....	45
7	Vedlegg .....	54
7.1	Vedlegg A - Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).....	54
8	Tabeller og figurer	
	Tabell 1: Identifiserte tverrsnittstudier på pasienter med ALS .....	23
	Tabell 2: Identifiserte kohortstudier på pasienter med ALS .....	28
	Figur 1: State og trait angst. ....	16
	Figur 2: PRISMA flytdiagram om artikler brukt i oppgaven.....	22
	Figur 3: Tankekart for faktorer som angst samvirker med ved ALS .....	41

## **Forkortelser**

ADL	Activities of daily living
ALS	Amyotrophic lateral sclerosis
CALM	Managing Cancer and Living Meaningfully
CBT	Cognitive behavioural therapy
FTD	Frontotemporal dementia
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
HADS	Hospital anxiety and depression scale
OR	Odds ratio
RCT	Randomized controlled trial
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitor
STAI Form Y	Then State-trait Anxiety Inventory Form Y
TCA	Tricyclic antidepressant

# 1 Innledning

## 1.1 Bakgrunn

Amyotrofisk lateralsklerose (ALS) er en rask progredierende og fatal sykdom som rammer både øvre og nedre motonevroner i sentralnervesystemet (1, 2). Sykdommen fører til gradvis tap av muskelfunksjon og de fleste pasienter dør av respiratorisk svikt innen 3-5 år fra symptomdebut (3, 4). ALS fører hovedsakelig til tap av viljestyrte motoriske funksjoner, men i tillegg kan pasienter få ikke-motoriske problemer med sosial og kognitiv funksjon, atferd og psykisk helse (5, 6). Psykisk helse, sammen med fysisk funksjonstap, tretthet og smerte, påvirker i stor grad livskvaliteten til disse pasienter (7, 8). God livskvalitet er en av de viktigste palliative behandlingsmålene ved sykdommer med dårlig prognose, siden selve sykdomsprogresjonen ikke kan stanses (9). Evnen til å uttrykke sine behov til andre er vesentlig for god livskvalitet, og endringer i det kan blant annet føre til at pasienter blir underbehandlet (10). Det finnes få sykdommer der man mister evnen til å enkelt kommunisere sin fysisk eller emosjonell behov til pårørende og til helsetjenesten, men ALS er en slik sykdom (11, 12). Betydningen av psykisk helse må ikke undervurderes i planlegging av behandlingen.

Endring i psykisk helse ved ALS kan ses som respons til diagnosen, symptomer, andre konsekvenser, eller være knyttet til funksjonelle endringer i hjernen som frontotemporal demens (FTD) (13, 14), og påvirke både psykisk og fysisk livskvalitet (8).

Pasienter kan ha ulike måter å håndtere en situasjon som en alvorlig diagnose på emosjonelt nivå (det vil si å ha forskjellige mestringsstrategier), som blant annet kan være avhengig av tidligere livserfaringer og personlighetsstrekk (15), samt av nevrobiologiske faktorer (16). Valg av en god mestringsstrategi er avgjørende for å kunne opprettholde både fysisk og psykisk funksjonsevne lengest mulig (15).

Angst og depresjon er to vanlige psykiske diagnoser som man ofte finner ved ALS (17). Angst er mindre studert enn depresjon, selv om disse forekommer svært hyppig samtidig (17, 18). Angst kan ved ALS være situasjonsbetinget, generalisert, eller tanker kan sirkulere rundt døden (3, 19, 20). Angst er til stede allerede tidlig under diagnosetiden (7, 21), men det

forekommer også hyppig i den terminale fasen av ALS, og er sammen med tungpusthet og smerte de tre vanligste symptomene under de siste leveukene (22, 23).

Estimater for forekomsten av angst hos pasienter med ALS varierer svært mye (24). En studie av Cui et al. (25) fant en forekomst av angst på opptil 88% hos pasienter med motonevronsykdommer, versus 24% hos friske kontroller. Oversiktsstudier (17) har likevel funnet en lavere forskjell mellom pasienter og friske, og forekomsten angis ofte som cirka 30% (17).

Pasienter med ALS er ikke en homogen gruppe og forekomsten av angst kan påvirkes av forskjellige faktorer som enten kan predisponere for eller beskytte mot angst (25). Angst er av og til utfordrende å oppdage hos pasienter ved neurologiske avdelinger (26) og angst har derfor blitt ansett å være utilstrekkelig behandlet, siden mange pasienter kan angi angst til tross for pågående behandling med antidepressiva (24). I en tverrsnittstudie (14) anga 74% av ALS pasienter tretthet, 62% depresjon, 60% svelgevansker, 59% motivasjonstap, 59% smerte, 58% vekttap, 55% angst, 54% forstoppelse, og 52% gledeløshet. Alvorligheten av symptomer ble rapportert som mild ubehagelig, men depresjon, angst og svelgevansker var oppfattet som moderat plagsomme av pasienter (14). Ifølge en studie som sammenlignet symptomer og behandling i siste leveuken hos pasienter med enten ALS eller terminal-fase kreft, rapporterte pasienter med ALS angstsymptomer betydelig mer ofte enn kreftpasienter (22).

Psykisk helse og særlig angst, er av og til utilstrekkelig diskutert ved palliativ behandling (27). Intervensjon ved angst forutsetter kunnskap om faktorer assosiert med utvikling av tilstanden, forståelse om tanker angsten stammer seg fra og hvordan angsten påvirker livet til pasienter. Det finnes få studier (1) som konsentrerer seg spesifikt på angst ved ALS.

Depresjon er oftere studert hos pasienter med ALS, for eksempel i en oversiktsartikkel fra Almeida et al. (28) om depresjon og angst, handlet bare syv av 18 artikler om angst. Det publiseres likevel nye artikler hele tiden, for eksempel en tverrsnittstudie fra Monsurro et al. (1) og en annen fra Bicalho et al. (24) som handlet mer presist om angst. De få oversiktstudier (28) som finnes, kartlegger ofte kun assosiasjon mellom sosiodemografiske variabler (alder, kjønn, utdanning) og kliniske sykdomskarakteristika (varighet, klinisk type debut) og angst. Det er derfor behov for studier, som oppsummerer assosiasjoner bredere.



## 1.2 Oppgavens mål

Forekomsten av psykiske problemer som depresjon og angst hos pasienter med Amyotrofisk lateralsklerose er fortsatt uklar, men varierer likevel betydelig mellom pasienter, slik at noen pasienter plages mer enn andre. Psykiske problemer ved ALS er ikke nødvendigvis vanligere enn ved andre terminale sykdommer, men tap av evne til både verbal og skriftlig kommunikasjon kan gjøre det utfordrende for pasienter å få riktig nivå av symptomatisk behandling (29).

Denne masteroppgaven ser på angst hos pasienter med ALS og oppsummerer faktorer som korrelerer med det.

Siden korrelasjonsstudier ikke avdekker kausalitet (med unntak av sosiodemografiske variabler og kliniske sykdomskarakteristika som kan kun tolkes i en retning), vil identifiserte korrelasjoner kun bidra til å identifisere hvilke typer pasienter som *kan* ha økt risiko for angst samt hvilke konsekvenser angsten kan ha for disse pasienter.

Oppgavens mål er derfor å identifisere faktorer som korrelerer med økt forekomst av angst hos pasienter med ALS.

**Forskningsspørsmål:** Hvilke faktorer korrelerer med økt forekomst av angst hos pasienter med ALS?

## 1.3 Statistiske begreper

Her definerer jeg noen begreper innenfor statistikken, som ble brukt i primærstudiene

**Odds ratio (OR)** er en statistisk forsøksmetode som angir assosiasjon mellom eksponering og utfall. OR Måler sannsynligheten for et utfall ved og uten eksponering.

- $OR=1$  Eksponering påvirker ikke OR for et utfall.
- $OR>1$  Eksponering er assosiert med høyere sannsynlighet for et utfall
- $OR<1$  Exposure associated with lower odds of outcome (30).

**Spearman's rho** ( $r_s$ ), **Pearson's** ( $r$ ), og **Kendall tau** ( $\tau$ ) er korrelasjonskoeffisienter som ser på korrelasjonsforholdet (assosiasjon) mellom to variabler. Korrelasjonen kan kvantifiseres fra  $-1$  til  $+1$ , der null betyr ingen korrelasjon og  $1$  betyr 100% korrelasjon. Negativ tall betyr

omvendt korrelasjon. Pearson's korrelasjonkoeffisient uttrykker lineært forhold mellom to variabler, mens Spearman's brukes ved ikke-lineære forhold. Kendall tau er en utvidelse av Spearmans og brukes når det blir for mye gjentakelse for en rang i et lite datasett (31, 32).

En statistisk signifikant korrelasjon mellom to variabler trenger ikke å bety at det er en sterk korrelasjon mellom dem. P-verdien uttrykker sannsynligheten for at dette er en tilfeldig korrelasjon. Jo mindre p-verdi, desto større sannsynlighet at det finnes en korrelasjon. P-verdier  $\leq 0.05$  er ofte å anse som statistisk signifikante (32).

**Multipel regresjon** er en statistisk metode for å vurdere forholdet mellom en avhengig variabel og flere uavhengige variabler. Verdier til uavhengige variabler kan brukes til å predikere verdien til den avhengige variabelen, der forskjellige variabler har varierende betydning for utfallet. Forholdet mellom variabler kan være for eksempel lineær eller logistisk (33).

**Rasch analyse** er en matematisk modell som plasserer forskjellige oppgaver/handlinger «items» på en skala fra lett til vanskelig, etter hvor vanskelig disse er å gjennomføre. Studiesubjekter plasseres også på samme skala etter sine forventede evner til å gjennomføre disse handlinger. Rasch tar i kartlegging hensyn til individuelle evner – som kan være kompromittert av en sykdom - til å svare på spørsmål (34).

**Student's t test** og **Mann-Whitney's U test** er tester som sammenligner gjennomsnittverdier i to ikke-relaterte grupper. Testene brukes til å undersøke om det finnes statistisk signifikante forskjeller mellom gjennomsnittsverdier i to datasett. Om dataene i disse grupper er normalfordelte og det er lik varians til verdier i begge grupper, kan Student's t test brukes. Hvis dataene ikke er normalfordelte, velger man Mann-Whitney's t test (35).

**Pearsons kjikvadrat test** sammenligner forventede og observerte verdier i en krysstabell. Tester undersøker om det finnes en uavhengighet mellom to variabler (36).

## 2 Amyotrofisk lateralsklerose

### 2.1 Oversikt over Amyotrofisk lateralsklerose

Amyotrofisk lateralsklerose (ALS) er en neurodegenerativ sykdom som rammer øvre (motoriske nervefibre i hjernen) og nedre (nervefibre fra hjernen til musklene) motonevroner i spinalt og i bulbært nivå (2, 37). Sykdommen begynner oftest i 50-65 års alder, men kan sjeldent også ses hos yngre mennesker (2). ALS er noe hyppigere hos menn enn kvinner og total insidens ligger rundt ca. 1-2/100 000 nye tilfeller årlig (2). Årsaken til sykdommen er ukjent, men er sannsynligvis en kompleks samvirkning mellom genetikk og miljøfaktorer. 5-10% av tilfeller med ALS skyldes arv, mens 90% oppstår sporadisk (2).

Sykdommen progredierer raskt og 50% av pasienter dør innen 30 måneder av diagnosetidspunktet, mens kun 20% lever over fem år (38, 39). Kortere levetid etter symptomstart er assosiert med høyere alder ved debut, lavere kroppsmasseindeks, tidlig respiratorisk svikt og med bulbær debut (2, 38).

Sykdommen begynner ofte fokalt (lokalt), med sviktende muskelkraft og kortikal hypereksitabilitet i form av økte reflekser, som er pålitelige diagnostiske tegn tidlig i forløpet (2, 38). Tilstanden fører senere via økende fysisk funksjonstap til paralyse og tap av språk- og svelgsevne (2). Tap av selvstendighet eller dagliglivets funksjoner (activities of daily living; ADL) og viljestyrte bevegelser gjør at pasienten tidlig i sykdomsforløpet blir svært avhengig av en omsorgsperson (40). Pasienten dør ofte av respirasjonssvikt som følge av sviktende respirasjonsmuskler (2).

ALS rammer likevel ikke bare fysisk funksjon. Noen pasienter får i tillegg Frontotemporal demens (FTD), en større gruppe av neurokognitive forstyrrelser som kan forekomme samtidig med ALS. FTD kan gi svekkelse av kognitive funksjoner, som hukommelse og språk samt endringer i personlighet og adferd (40). I tillegg kan pasienter få problemer med mental helse, med eller uten FTD (1, 8).

## 2.2 Undertyper, kliniske stadier, symptomer og behandling

Amyotrofisk lateralsklerose (ALS) kan deles inn i undergrupper basert på hvor i kroppen symptomer starter fra. Hos omtrent 70% av pasienter starter symptomene først i ekstremiteter (spinal debut), og hos 25% i hode-halsregionen (bulbær debut). Bulbær debut er hyppigere hos kvinner og hos eldre pasienter, der 43% av pasienter over 70 år har bulbær type debut (41). Resten av pasienter har enten en respiratorisk eller truncal debut (2). Alle kliniske typer er progredierende, og pasienter får til slutt ofte en kombinasjonstype av sykdommen (42).

Pasienter med spinal type debut har ofte økende muskelsvakhet i ekstremiteter som initialsymptom. Muskelsvakheten kan starte enten proksimalt eller distalt i over- eller underekstremiteter (38, 41). Bulbær type begynner med prate- og svelgevansker, men ekstremitetssvakhet kommer kort tid etter (4).

De vanligste debutsymptomene særlig ved spinal type ALS er økende muskelsvakhet, muskelrykninger (fascikulasjoner) og kramper. Senere ved progresjon av sykdommen kommer også muskelpastisitet (høy spenning) i ekstremiteter, åndenød og svelgevansker (2, 38). Muskelsvakheten starter ofte lokalt, asymmetrisk og sprer seg etter hvert til flere muskelgrupper og fører til synlig tap muskelmasse (atrofi). Respiratorisk type debuterer ofte med nattlig hypoventilasjon med åndenød, forstyrret søvn og påfølgende tretthet på dagen, morgenhodepine, vekttnap, konsentrasjonsvansker, irritabilitet og humørsvingninger (2).

Pasienter med ALS utvikler til slutt respiratorisk svikt og havner i en «locked-in state» der alt frivillig bevegelse er hemmet (2). For bulbær type debuterer respirasjonssvikten 2-3 år fra symptomstart og for spinal type 3-5 år etter symptomstart (41). Sekundære symptomer som angst, depresjon, tretthet og smerte er også vanlige ved ALS (2, 38).

Det finnes to skåringssystemer for vurdering av klinisk stadiet ved ALS. King's system består av fem stadier, der stadier 1-3 bestemmes ut av involverte anatomiske regioner i sentralnervesystemet, som gir symptomer som svakhet, wasting, spastisitet, dysfagi (svelgevansker) og dysartri (pratevansker) når disse områder affiseres. Stadium fire beskriver ernærings- og respirasjonssvikt, som krever ventilasjonsstøtte og stadium fem er døde (43). Milano-Torino systemet, som består av seks stadier, er komplementær for Kings og basert på fysisk funksjonsevne (43).

Behandling av ALS er palliativ, og intervensjon kan redusere hastigheten på sykdomsprogresjon og lette symptomer, men ikke stoppe ødeleggelsen av motonevroner (2, 38). Riluzol er i dag det eneste medikamentet som kan senke hastigheten av sykdomsprogresjon (2). Behandlingen er tverrfaglig, og pasienter møter jevnt til kontroller hos neurologer og spesialterapeuter. Fysisk funksjonsevne og behov for fysiske hjelpemidler kartlegges av fysioterapeuter. Ergoterapeuter og ernæringsterapeuter kan vurdere ADL funksjoner, svelgefunksjon, og for eksempel behov for kostholdmodifikasjoner. Pratevansker krever kartlegging hos logopeden, opplæring av omsorgspersoner og vurdering av behov for hjelpemidler for kommunikasjon. Økt spyttsekresjon, søvnvansker og emosjonell labilitet behandles ofte medikamentelt (2).

## 2.3 Angst ved ALS

Amyotrofisk lateralsklerose (ALS) rammer hovedsakelig pasientens fysiske funksjonsevne, men grunnet sykdommens terminale og rask progredierende karakter kan den også gi ikke-motoriske symptomer, deriblant psykiske konsekvenser (8). Pasienter med ALS er påvist å ha dårligere mental helse sammenlignet med den generelle befolkningen (44), men mental helse svekkes ikke nødvendigvis lineært med tap av fysisk funksjon (44). Depresjon og angst er vanlige psykiske komorbiditeter ved ALS (17).

Definisjonsmessig kan angst vanligvis forstås som en type agitasjon, indre og ytre rastløshet eller bekymring over noe (45). Angst kan av og til være vanskelig å skille fra lignende begreper som stress, nervøsitet og frykt (45). Angst kan i klinisk praksis deles inn i forskjellige typer angstlidelser, men i denne oppgaven beskriver angst de indre følelser som kartlegges med spørreskjemaer som Hospital anxiety and depression scale (HADS) og State-Trait Anxiety Inventory (STAI).

Forekomsten og alvorlighetsgraden av angst og depresjon ved ALS er uklar (24, 28). ALS-pasienter har ikke nødvendigvis mer angst enn pasienter med andre sykdommer i terminal fase, men mental helse ved disse sykdommer kan ikke direkte sammenlignes med mental helse ved motonevronsykdommer. Pasienter med andre kroniske sykdommer ofte bevarer sin evne til å uttrykke sine behov rimelig enkelt, og blir ikke etter hvert avhengige av kontinuerlig støtte til bevegelse, ADL funksjoner og respirasjon, som ved ALS (27).

Det er stor variasjon i forekomsten av angst også blant pasienter (44). De fleste kilder påstår at forekomsten av angst ved ALS sannsynligvis ligger mellom 0-30% (1, 17), og at intensiteten kan beskrives som lett-moderat (46). Noen studier (19, 25) hevder at mengden angst er høyest rett før og rett etter diagnosen, mens andre studier (47) mener at mengden angst øker jo lengre sykdommen har utviklet seg.

Det digitale oppslagsverket «UpToDate» inneholder oppdatert kunnskap for utredning og behandling av forskjellige sykdommer. Det finnes begrenset mengde randomiserte kontrollerte studier av ALS og retningslinjene bygger stort sett på klinisk erfaring. Sidens anbefalinger for symptomatisk behandling av ALS (48) inkluderer retningslinjer for behandling av pustevansker, svelgevansker, ernæring og mindre avsnitt om andre vanlige plager, som talevansker, tretthet, muskelsymptomer, økt spyttsekresjon, søvnproblemer og kognitive utfordringer, og et lite avsnitt om psykososiale vansker, der angst er ikke nevnt.

I en studie (49) var likevel pustevansker, hoste og angst ifølge pårørende de vanligste symptomer de siste 24 timene av livet ved ALS. I en annen studie (14) opplevde pasienter angst, depresjon og svelgeproblemtikk mer plagsomme enn de andre typiske symptomene sent i sykdomsforløpet.

Årsaker til angst kan kartlegges med kvalitative intervjuer. En liten kvalitativ studie som intervjuet 14 pasienter med ALS fant ut at vanlige årsaker til angst var usikkerhet for neste symptomer, åndenød, følelse av å være fanget i sin egen kropp og tap av fysisk kontroll (20). I tillegg var avhengighet av andre, ensomhet og sykdommens uforutsigbare natur heller enn selve døden ofte angitt som angstfremkallende tanker (20). I en annen kvalitativ studie var variabilitet i prognosen og at man ikke visste hvor mye tid man har igjen samt angst om å ikke kunne ta beslutninger om egne saker angstfremkallende (50). Disse beskrivelser kan ligne generalisert angst (51). Åndenød, som øker ved progresjon av sykdommen, var særlig sterk knyttet til angst i en studie (52).

## **2.4 Livskvalitet**

Livskvalitet er et bredt begrep som beskriver graden av tilfredsheten med livet (53). Livskvalitet inkluderer blant annet helsestatus og svekkelser i det, livslengde, funksjonsevne, opplevelser og muligheter. Delen som beskriver livskvalitet fra et helsemessig synspunkt kalles helserelatert livskvalitet «health-related quality of life». Helserelatert livskvalitet er mer

diagnosespesifikk (54) estimat på livskvalitet, og pasienter i samme sykdomsstadiet kan ha veldig forskjellig helserelatert livskvalitet (55). Dårlig helserelatert livskvalitet er ikke alene avgjørende for generell livskvalitet «global quality of life», som i tillegg inkluderer faktorer som sosialt liv, støtte, fritid, religiøsitet og sosioøkonomisk status (53).

God livskvalitet er et viktig mål innen palliativ behandling av ikke-kurerbare sykdommer (9), og har ved ALS tidligere korrelert med fysisk funksjonsevne, alvorlighetsgraden av sykdommen, depresjon og bruk av mekanisk respirasjonsstøtte (54). Opprettholdning av fysisk funksjon, kommunikasjonsevne, respirasjon og ernæring er sentralt i palliativ behandling ved ALS. Hvis pasienter opplever kvaliteten på livet som dårlig, kan dette korrelere med mindre interesse for livsforlengende behandling (17).

## **2.5 Mestringsstrategier**

Kontinuerlige tap av viljestyrte funksjoner og selvstendighet ved ALS kan føre til psykiske problemer, og pasienter bruker forskjellige mestringsstrategier for å håndtere situasjonen på emosjonelt nivå (3). Mestringsstrategier er bevisste måter å tenke og handtere økt stress, og er ofte relativt varige strategier. Mestringsstrategier kan være forebyggende eller reaktive (respons direkte i tilknytning til en situasjon) (16). Mestringsstrategier kan deles inn i fire hovedgrupper: problemfokusert, emosjonsfokusert, betydningsfokusert mestring og søking av sosial støtte (4, 16). Problemfokuserte strategier sikter til å få tak i selve problemet som er årsaken til stress, og kan være for eksempel planlegging. Emosjonsfokuserte strategier brukes til å redusere negative emosjoner som oppstår som følge av situasjonen, og kan bestå av å holde seg positiv eller å godkjenne det som ikke kan endres (16). Også kombinasjon av disse strategier er vanlige (3).

Valg av mestringsstrategi kan endre seg over tid ved progresjon av sykdommen (3, 4). Yngre pasienter med ALS bruker hyppigere problemfokuserte strategier enn eldre eller nylig diagnostiserte pasienter, som foretrekker emosjonsfokuserte strategier. Det er tenkt å være en mulig korrelasjon mellom valgt mestringsstrategi, fysisk funksjon og emosjonelt velvære som forekomsten av angst og depresjon (3, 16).

## 2.6 Sosialt stigma

Stigma uttrykker en følelse av å være annerledes (5), å ha skam over en tilstand og en følelse av opplevd diskriminering fra andre (20). Stigma kan enten være følt (felt stigma) eller reell diskriminering (enacted stigma) (56). Det kan beskrives som en «skammelig merkelapp», assosiert med en person, egenskap eller kontekst (57). Stigma kan påvirke effektiv diagnostisering og mottakelse av helsehjelp (57), som kan være et problem særlig i lavinntektsland (58). Stigma er blitt påvist å være forbundet med mange sykdommer med motoriske symptomer, andre kroniske sykdommer og infeksjoner (57), men spesielt med psykiske forstyrrelser (59, 60). Følelse av stigma kan påvirke livskvaliteten betydelig, og kan føre til unngåelsesatferd og maskering av symptomer hos pasienter (59).

## 2.7 Kartlegging av angst

Angst har mange presentasjonsformer hos pasienter og det finnes forskjellige typer spørreskjemaer for å kartlegge angst. Den mest brukte er HADS (Hospital anxiety and depression scale) som måler både angst og depresjon (61). Skjemaet kan brukes til enten opprinnelig kartlegging av symptomer eller vurdering av progresjon av angst eller depresjon (61). HADS kartlegger «state angst», og er blitt kritisert for å gi midlertidig og ensidig beskrivelse av angst knyttet til enkelte situasjoner, som angst assosiert med pusting eller spising i stedet for å kartlegge emosjonelt velvære generelt (1). The State-Trait Anxiety Inventory kartlegger i tillegg mer konstant følelse av angst: «trait angst».

### **Hospital anxiety and depression scale (HADS)**

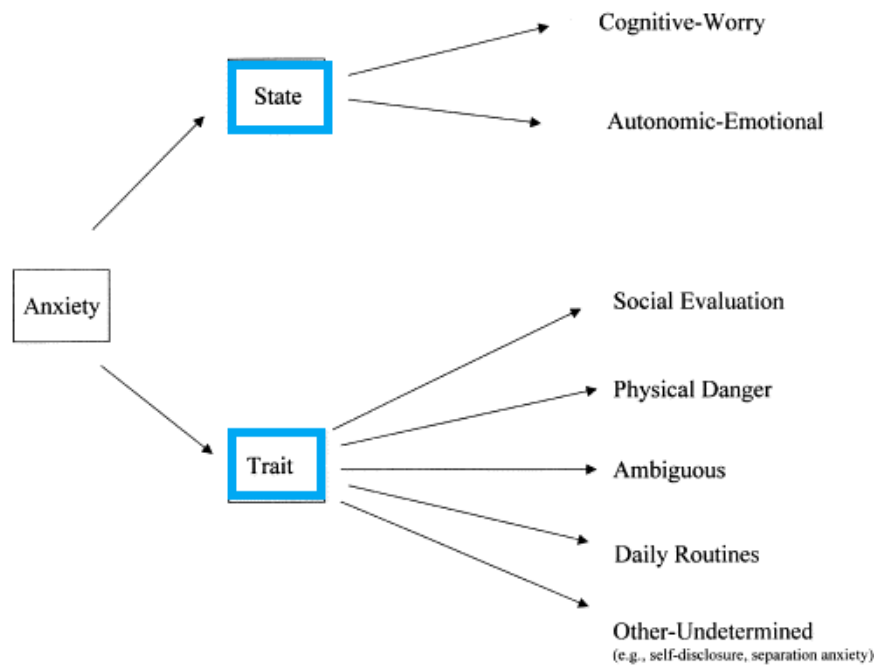
Dette spørreskjemaet (vedlegg A) består av syv spørsmål om angst og syv spørsmål om depresjon og tar noen minutter å fylle ut (61). Spørsmål om angst er skåret slik at 8–10 poeng tyder på mild angst, 11–14 på moderat og 15–21 poeng på alvorlig mengde angst (61).

### **The State-Trait Anxiety Inventory (STAI)**

State-Trait Anxiety Inventory Form Y deler angst inn i to undertyper: «state angst» og «trait angst» (figur 1, kopiert fra Endler et al. (62)). Skjemaet inneholder 20 spørsmål om state angst og 20 om trait angst. Svaralternativer graderes fra «nesten alltid» til «nesten aldri». State angst kartlegger følelser om å være anstrengt, forvirret, anspent, ubesluttsom og skuffet i forbigående situasjoner. Følelser om generelt nederlag, nervøsitet, ensomhet, rastløshet over



lengre tid tilsvarer derimot «trait angst» (1). State angst er kortvarig situasjonsavhengig angst knyttet til daglige aktiviteter og utfordringer med disse. Trait angst beskriver mer kontinuerlig, situasjonsuavhengig bekymring (62). Trait angst sier mer om mental helse over lengre tid og høyere nivåer av trait angst er blitt knyttet til lengre behov for angstbehandling og atferdsproblemer (1).



**Figur 1.** State og trait angst.

## 2.8 Behandling av angst ved ALS

Det finnes per i dag ingen retningslinjer for foretrukket behandling av angst ved ALS. Angst kan vanligvis enten behandles medikamentelt og/eller med psykologiske intervensjoner som psykoterapi. Intervensjon kan sikte til å redusere symptomer eller øke mental fleksibilitet, slik at pasienten klarer av nye fysiske og psykiske utfordringer som oppstår ved sykdomsprogresjon (42).

Antidepressiva, som trisykliske antidepressiva (TCA) og serotonin reopptakshemmere (SSRI) er vanligvis førstevalg ved medikamentell behandling og påvirker både depresjon og angst. Ved kraftigere angst kan også beroligende benzodiazepiner og bupropion prøves (63).

I en randomisert kontrollert studie (RCT) hadde meditasjonstrening god effekt på angst, depresjon og livskvalitet hos pasienter med ALS. Gjennom meditasjon kan pasienter lære mindfulness, som betyr «å leve i øyeblikket» eller «å være bevisst til stede» (64).

Mindfulness øker også fleksibiliteten i nye situasjoner og åpenhet hos pasienter. Dette støtter psykisk velvære og toleranse mot stress. For pasientene i studien som prøvde mindfulness var det enklere å godkjenne sykdommen sin, som bidro til økt mestring. Mestring er spesielt viktig ved ALS som betegnes av relativt raske, uforutsigbare og varige endringer (65). En annen studie fant til og med langsommere progresjon av sykdommen etter fire måneders mindfulnesssterapi (64).

Kognitiv adferdsterapi er en form av psykoterapi. Det er strukturert, og målorientert samtaleterapi som tar sikte på å endre pasientenes faste måter å tenke på (66). I en studie der 24% av pasienter hadde mild angst, 41% moderat angst og 13% alvorlig angst, hadde alle positiv effekt av kognitiv adferdsterapi (CBT). Studien konkluderte med at effekten var muligens på grunn av en positiv endring i brukt mestringsstrategi. Intervensjon påvirket positivt emosjonell ekspresjon, gjenkjenning av egne emosjoner og bedret regulering av dem (67).

### 3 Materiale og metode

En litteraturstudie er en oppsummering av tidligere publisert artikler om et bestemt tema. Litteraturstudien kan avdekke hull i eksisterende kunnskap (68). Gjennomføring av en litteraturstudie kan oppsummeres i fem trinn: identifisering av en problemstilling, funn av relevant litteratur ved hjelp av inklusjons- og eksklusjonskriterier, vurdering av kvaliteten på studier, oppsummering av bevis og tolkning av resultater (69).

Etter en passende problemstilling er identifisert, velger man ut databaser der litteratursøket utføres med relevante søkeord. Mengden artikler begrenses med kriterier for inklusjon og eksklusjon (68). Problemstillingen for denne oppgaven er angst ved ALS og faktorer som korrelerer med det.

#### 3.1 Søkestrategi

Hensikten med å redegjøre for søkestrategien er å bidra til resultatenes pålitelighet, etterprøvbarehet og transparens (68).

Databasen som ble brukt i denne oppgaven for å finne relevant litteratur var Ovid MEDLINE. Det er oftest vanlig å bruke flere databaser, siden ingen database inneholder referanse til alle artikler, (68) men denne oppgaven har jeg likevel brukt Ovid MEDLINE på grunn av omfang, som er en av de største artikkeldatabasene for medisinsk forskning. Dette burde gi en god representasjon av relevante artikler innen feltet. Som problemstilling valgte jeg psykisk helse hos pasienter med ALS, og mer spesifikt angst, for å begrense problemstillingen.

Søket ble gjennomført i løpet av juni 2021. Søkeord for databasen ble hentet fra problemstillingen og Boolsk søkemethode ble brukt. Boolsk metode er et verktøy i databasen som gjør det mulig å kombinere to eller flere ord sammen med «OG (and)» og «ELLER (or)», for å få resultater i riktige kontekst.

Søkeord som jeg brukte var «Anxiety» AND «Amyotrophic lateral sclerosis», som ga 230 artikler. I tillegg søkte jeg «Anxiety» AND «Motor neuron disease» med overnevnte inklusjonskriterier, som ga 65 ekstra artikler. Å bruke mer spesifikke søkeord som «anxiety

causes» eller «risk factors» ble ikke ansett som fornuftig siden det begrenset mengden relevante artikler.

### 3.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Inklusjonskriterier avgrensner litteratur som brukes til å argumentere påstander som presenteres (69). Disse kriteriene utelukker en del av materialet som kunne vært relevant, men på grunn av ressurser og tid kan ikke alt som avdekkes gjennom litteratursøk tas med i oppgaven. Krav på antallet deltagere ble satt på 30, siden kohortstudier om ALS har vanligvis et svært lite antall deltagere, men antallet kan ikke være for lavt, og minst 30 gir ofte statistisk signifikante resultater gitt at en effekt er tilstede (70).

Følgende inklusjonskriterier ble brukt til å finne artikler:

- Litteratur som påviser enten en negativ, positiv, eller ingen korrelasjon mellom angst og forskjellige pasientspesifikke, sykdomsspesifikke eller livsstilsfaktorer hos pasienter med Amyotrofisk lateralsklerose. Eksempler på slike faktorer kan være kjønn, funksjonsevne eller søvn.
- Litteraturen må være primærstudier og tilgjengelig i full-tekst
- Studier må være publisert i løpet av de siste 16 årene (2005-2021)
- Studier må være publisert på engelsk

Følgende eksklusjonskriterier ble brukt til å begrense mengden artikler

- Artikler som var relevante, men hadde under 30 deltagere
- Artikler som kun handlet om angst hos omsorgspersonen
- Artikler som ikke bidro til å opplyse problemstillingen
- Artikler som hadde uklare resultater
- Artikler som ikke var tilgjengelige
- Artikler som hadde en ujevn distribusjon av menn og kvinner
- Artikler som ikke oppga korrelasjoner i tall

### 3.3 Studiekvalitet

Materialet består av kohorter og tverrsnittstudier. Kvaliteten på observasjonsstudier er vurdert ved hjelp av Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluationsen (GRADE), der de forskjellige trinn i vurderingen (71) var tilpasset oppgaven.

1. Observasjonsstudier anses ofte i utgangspunktet å gi lavere beviskvalitet. Alle studiene i materialet er observasjonsstudier, som ifølge GRADE først skal gis lav score på beviskvalitet.
2. Kvalitetpoeng til studier kan enten reduseres eller forsterkes etter vurdering av øvrige punkter i GRADE (systemisk skjevhet, konsistens, direktehet, nøyaktighet) (72).
3. Til slutt grupperer man kvaliteten på bevis som «høy», «moderate», «lav», eller «svært lav»

### 3.4 Dataekstraksjon og analyse

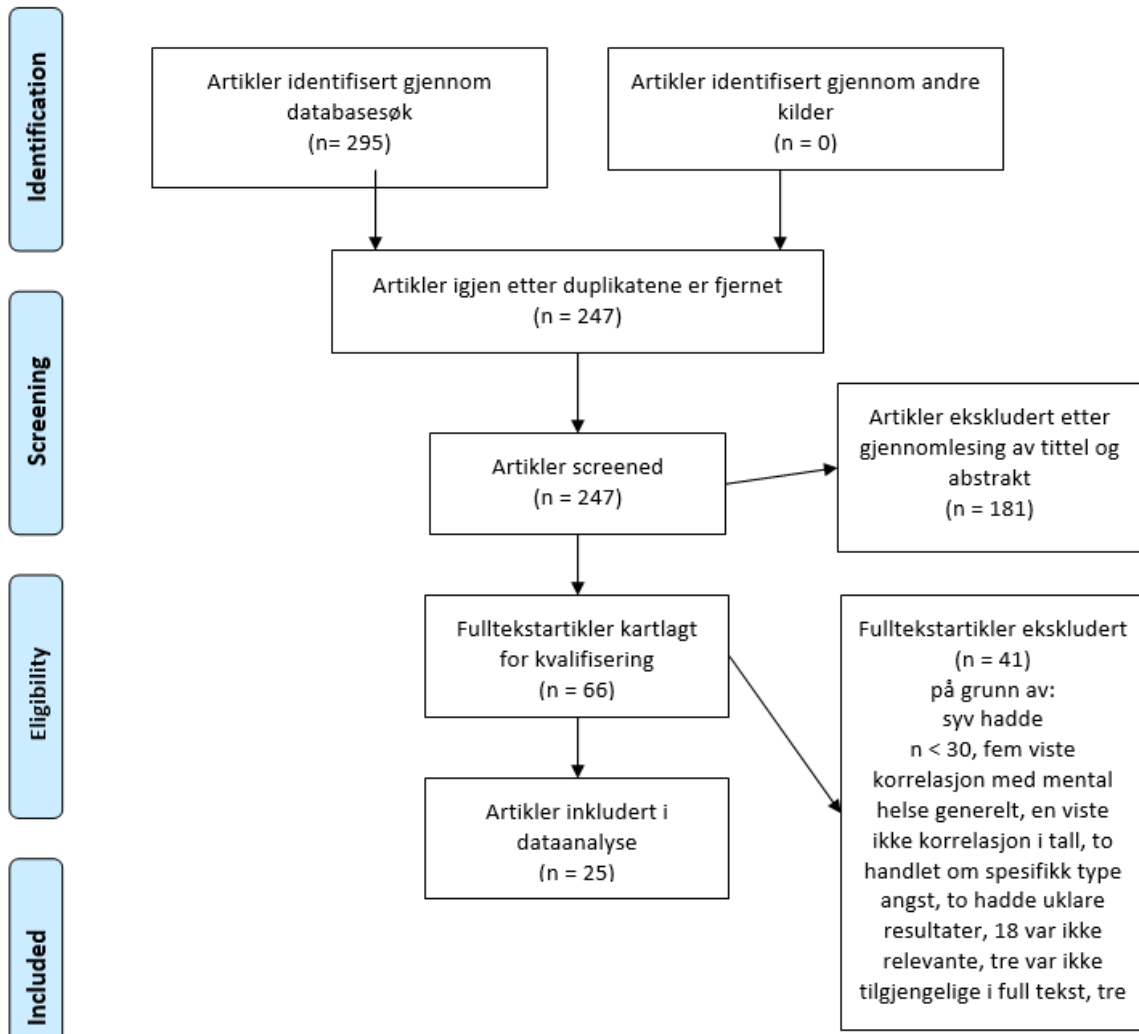
Følgende informasjon ble hentet fra artiklene: forfattere, år, studiedesign, antall deltakere, pasientkarakteristika (alder, kjønn, varigheten av sykdom, alder ved debut, klinisk type debut) metoder og signifikante korrelasjoner med angst.

Resultater fra artiklene ble så oppdelt tematisk etter resultater fra databasesøket, med følgende oppdeling: sosiodemografiske variabler (kjønn), kliniske sykdomskarakteristika (alder ved debut, klinisk type debut, varighet av sykdom, klinisk stadium), sammenheng med livskvalitet, mestringsstrategi, stigma, somatiske eller psykiske symptomer, kognitiv funksjon og naturlige funksjoner (mat, søvn). Disse temaer kom først frem etter databasesøket var gjennomført.

## **4 Resultater**

### **4.1 Studieutvalg**

Det innledende søket ga 294 artikler. Etter fjerning av duplikater, gjenstod 247 artikler. Etter gjennomlesning av titler og abstrakter ble 181 artikler ekskludert grunnet manglende relevans. Dette resulterte i 66 artikler der artiklene ble gjennomlest i sin helhet. 41 artikler ble ekskludert av følgende grunner: syv artikler hadde under 30 pasienter med ALS, fem artikler viste korrelasjon med mental helse generelt, én artikkel viste ikke korrelasjon i tall, to artikler handlet om spesifikt type angst, to artikler hadde uklare resultater, 18 artikler var ikke relevante for problemstillingen, tre var ikke tilgjengelige i full tekst, og tre hadde en meget ujevn kjønnsfordeling. Til slutt ble 25 artikler inkludert i studien. Figur 2 viser prosessen i et PRISMA flytdiagram, som brukes vanligvis ved systematiske litteraturoversikter.



**Figur 2:** PRISMA flyttdiagram om artikler brukt i oppgaven

## 4.2 Studiekarakteristika

### Tverrsnittstudier

Tabeller 1 og 2 lister henholdsvis alle 17 og åtte identifiserte tverrsnitt- og kohortstudier.

Tabellene inneholder forfatter med årstall og referanse, oppsummering av utvalg og metode, oppsummert resultat, forfatterens konklusjon, samt åpenbare kilder for systemisk skjevhet og GRADE vurdering. Mer informasjon om GRADE resultater er oppsummert i kapittel 4.3.

**Tabell 1: Identifiserte tværssnittstudier på pasienter med ALS**

Forfatter	Utvalg og metode	Resultater	Konklusjon	Systemisk skjevhet og GRADE
Ealing et al. (2013) (73)	298 pasienter med ALS, alder $62.09 \pm 11.01$ år, 62.4% menn, varighet av sykdom $2.69 \pm 3.54$ år  Rasch analyse av MND-SWS, HADS, MND-NFI	Spearman rho viser en sterk korrelasjon mellom angst og sosial tilbaketrekning $r=0.42$ , $p < 0.05$ , og mellom angst og tretthet $r = 0.51$ , $p < 0.05$	Angst er assosiert med sosial tilbaketrekning og økt tretthet	Justering for konfunderende faktorer usikker  GRADE: svært lav
Diggle et al. (2018) (56)	559 med ALS. Alder gjennomsnittlig 64.72 (SD 10.66) år, 61.4% menn. Type debut: spinal 71.0%, bulbær 27.2%, Respiratorisk 1.8%  ALSFRS-R, HADS-MND. Multippel regresjonsanalyse	Angst er signifikant predisponerende for sosial isolering OR 0.19 (95% CI: 0.11- 0.27)) og korrelerer med økt stigma OR 0.28 (95% CI: 0.2-0.36)	Sosial isolering er korrelerer med verre fysisk og bulbær funksjon, samt med økt angst og depresjon.	Ingen tydelig systemisk skjevhet  GRADE: lav
Eccles et al. (2021) (5)	77 pasienter med ALS, 55.8% menn, median alder 59.14 år, gjennomsnittlig varighet 4.8 år (SD = 4.4; median 3.5; range 0.6–22).  Spearman rho av ALSFRS-R, SSCI, DASS-21, MSPSS	Felt stigma og angst: $r_s = 0.206$ , SE 0.047, (95% CI 0.113-0.300), $p < 0.001$ , Enacted stigma og angst indirekte effekt via felt stigma $r_s = 0.196$ , SE 0.058, (CI 95% 0.080-0.312). Standardisert indirekte effekt 0.358. Angst og opplevd sosial støtte $r_s = -0.399$ , $p < 0.01$	Stigma har en signifikant indirekte effekt på psykologisk helse (depresjon, angst, stress)	Ingen tydelig systemisk skjevhet  GRADE: lav
Lehman et al. (2015) (74)	197 pasienter med ALS, menn 58.4%, alder $59.12 \pm 10.25$ (28-89) år, varighet av sykdom $3.8 \pm 3.31$ (0-19.43) år, type debut: øvre ekstr 37.8%, nedre 38.8%, bulbær 12.8%, generalisert 5.1%, respiratorisk 3.1%,  ALSFRS-R, BPI, HADS, CPSS, multippel regresjonsanalyse, Spearman rho	Korrelasjon angst og smertemestring $-0.51$ , $p < 0.001$ , mestring $-0.70$ , smerteintensitet 0.35 $p < 0.001$ , smertens påvirkning i livet 0.39, $p < 0.001$ .	Angst korrelerte signifikant med smertemestring, men svakere med smerteintensitet	Ingen tydelig systemisk skjevhet  GRADE: lav



<p>Monsurro et al. 2019 (1)</p>	<p>Utvalg: 159 ALS pasienter, gjennomsnittlig alder 60.69 ± SD 10.85 år, 60.69 ± SD 10.85 år, 62.00% menn, alder ved debut 55.76 ± 11.77 år, varighet av sykdom 58.21 ± 64.72 år, type debut øvre ekstr. 36.00%, nedre ekstr. 46.00%, Bulbær 14.00%, Mixed 2.00%, Respiratorisk 2.00%</p> <p>ALSFRS-R, STAI Form Y, BDI-II, HADS, CPSS Multippel regresjonsanalyse</p>	<p><u>Stateangst og korrelasjon</u> Menn: r= 0.21, p= 0.037, bulbær debut: r= -0.21, p=0.037, språk r= -0.19, p=0.044, hukommelse - 0.27, p=0.017</p> <p><u>Traitangst og korrelasjon</u> Utdanning: r=-0.20, p= 0.037 Menn: r=0.30, p=0.017, bulbær debut r=-0.21, p=0.037, språk r=-0.21, p=0.037, hukommelse r=-0.24, p= 0.034, visuospatial orientering r= -0.23, p=0.037</p>	<p>State and trait angst var assosiert med kvinner, bulbær degenerasjon, kognitiv svikt, språk og hukommelsessvikt. Trait angst var assosiert med lavere utdanning og dårligere visuospatial oppfatning. State og trait angst var assosiert med dårligere fysisk og psykologisk livskvalitet</p>	<p>Justering for konfunderende faktorer usikker</p> <p>GRADE: lav</p>
<p>Cui et al. (2015) (25)</p>	<p>100 med motor neuronsykdom (82 med ALS), 100 friske kontroller. 52% menn, median alder ved debut 54.7±10.2 år (16-74)</p> <p>MMSE, SAS, SDS, ALSFRS Multippel lineær regresjonsanalyse</p>	<p>Angst hos pasienter 84/100=87.5%, vs. hos kontroller 24/100=24.0%, p &lt;0.05. Utdanning, og ALSFRS poeng korrelerte uavhengig med angst (β=0.410, P&lt;0.001 og β=0.268, P=0.013).</p> <p>Kvinner korrelerte med økt angst β=0.036, P&lt;0.001</p>	<p>Angst var hyppig ved ALS og korrelerte med høyere utdanning, kvinner og fysisk funksjonsgrad</p>	<p>En del av pasienter brukte antidepressiva</p> <p>GRADE: svært lav</p>
<p>Bicalho et al. (2017) (24)</p>	<p>76 pasienter med ALS. 61.8% menn, gjennomsnittlig alder ved debut 55 (SD±12.1) år. Type debut: 78% spinal, 22% bulbær</p> <p>Mann-Whitney, <math>\chi^2</math>, Spearman korrelasjon av ALSFRS-R, HADS</p>	<p>Angst korrelerte ikke med kjønn, alder ved debut, type debut, varighet eller funksjonsstatus Det var en positiv korrelasjon mellom angst og depresjon r=0.67, (p&lt;0.001)</p>	<p>Det er økt forekomst av angst og depresjon hos pasienter med ALS. Angst korrelerer med depresjon, men ikke med varigheten av sykdom, kjønn, klinisk type debut eller funksjonsevne</p>	<p>Justering for konfunderende faktorer usikker</p> <p>GRADE: svært lav</p>
<p>Adachi et al. (2020) (75)</p>	<p>Multisenter tverrsnittstudie</p> <p>174 pasienter med ALS, hvor av 9 hadde ALS + FTD. Median alder 68.5 (9.5) år, 59.3% menn, varighet 17.0 (3–593) mnd</p> <p>Spearman's rank korrelasjon, multiple regresjonsanalyse av MoCA, FAB, ALS-FTD-Q, HADS, ALSFRS-R, Rasch analyse</p>	<p>Korrelasjon mellom angst og MoCA 0.223, p&lt;0.01, FAB 0.226, &lt;0.01, ALS-FTD-Q 0.507, p&lt;0.0001 og ALSFRS-R - 0.307, p &lt;0.001</p>	<p>Det var en sterk korrelasjon mellom HADS og FTD assosierte adferdsendringer (ALS-FTD-Q)</p> <p>Korrelasjon mellom atferdsendringer og HADS kan primært forklares med angst</p>	<p>Kun pasienter med pårørende inkludert</p> <p>GRADE: lav</p>

			subklasse av HADS.	
Calvo et al. (2008) (21)	75 pasienter med ALS, gjennomsnittlig alder 63.6 (7.8; 44–78) år, 69% menn, varighet av sykdom 11.7 (23.7; 2–43) mnd, type debut: 78.6% spinal, 21.4% bulbær  Student's t-test, Pearson korrelasjon, multipelregresjon av STAI, ZDS, SWLS, MQoL	STAI multipel korrelasjon med sykdomsvarighet $t = -2.321, p = 0.02$ . MQoL $t = -3.156, p = 0.002$ .  STAI state angst ved debut Pearsons $r = -4.342, p = 0.001$ , STAI trait angst $r = -3.685, p = 0.008$  Oppfølging Pearson STAI state angst, $t = -2.610, p = 0.01$ , STAI trait angst $t = -2.630, p = 0.01$  Angst og tilfredshet med livet $t = -2.203, p = 0.03$	State angst var i starten assosiert med trait angst, men senere med depresjon og med angst hos omsorgsperson  Angst er underestimert hos ALS pasienter og har sterk negativ effekt på livskvalitet	Ingen tydelig systemisk skjevhet  GRADE: lav
Al-Chalabi et al. (2019) (9)	636 pasienter med ALS, gjennomsnittlig alder 65.1 years (SD 10.7) år, 61.3% menn. Median varighet 11.2 mnd, 67.3% ekstr., 27.3% bulbær type debut  HADS Spørreskjema, Data om sykdommen hentet fra kliniker, Rasch analyse	Resultater: 13.8% hadde "sannsynlig" angst. Angstens effekt på livskvalitet: Direkte 0.221, indirekte -0.018, total -0.239.  Symptomer var assosiert med dårligere livskvalitet. Angst hadde neste størst effekt på livskvaliteten etter fysiske restriksjoner	Funksjonsevne og angst bidrar betydelig til livskvalitet ved ALS	Ingen tydelig systemisk skjevhet  GRADE: lav
Abrahams et al. (2007) (26)	Spearman rho korrelasjon av BPI, HADS, STAI  Utvalg: 104 pasienter med ALS 62.5% menn, gjennomsnittlig alder 60.72 (9.5) år, type debut spinal /bulbær 91:13, Median varighet av sykdom 27.92 (7–256) mnd	Korrelasjon mellom angst og høyere alder hos pasienter ved diagnostidspunkt $r = 0.210, P = 0.040$ . Psykisk sykdom og HADS-A korrelasjon $P = 0.046$	Angst korrelerte svakt med høyere alder og med tidligere psykisk sykdom	Justering for konfunderende faktorer usikker: En del pasienter brukte antidepressiva  GRADE: svært lav
Gourie-Devi et al. (2018) (76)	Mann-Whitney t-test og kjikvadrant , multipel regeresjon av ALSFRS, HADS, PSQI, ESS  40 pasienter med ALS, 57.5% men, median alder 58.5 (range 44-75) år, median varighet av	57.5% hadde angst og depresjon, Angst og depresjon var assosiert med yngre alder ved debut og med lengre varighet. <50 årige [ $P = 0.025$ ] og lengre varighet av ALS (>24 mnd) [ $P = 0.041$ ]	Angst og depresjon korrelerer med høyere forekomst av søvnproblemer	Ingen tydelig systemisk skjevhet  GRADE: lav

	sykdom 18 (range: 4-120) mnd	<p>16/20 (80%) av pasienter med dårlig søvnkvalitet hadde angst eller depresjon vs. 7/20 (35%) av de med god søvnkvalitet, <math>p &lt; 0.01</math></p> <p>69.2% av pasienter med insomni hadde angst vs. ; <math>P = 0.041</math>. Korrelasjon mellom angst og søvnforstyrrelser ved ALS <math>P = 0.013</math>, Angst og depresjon ved søvnforstyrrelser: OR 6.06; 95% CI (0.878-41.831)], <math>p = 0.068</math></p>		
Ealing et al. (2013) (77)	<p>147 pasienter med motor neuronsykdom (MND), median alder <math>61 \pm 11</math> [35–81], 61% menn,</p> <p>Kjikvadrat, Rasch analyse av HADS, Cope-MND, SWS-MND, ALSFRS-R, WHOQoL-BREF</p>	<p>Direkte korrelasjon mellom angst og depresjon 0.37, angst og tretthet 0.44, indirekte korrelasjon mellom angst og livskvalitet <math>-0.33</math>, tretthet 0.11, ogsosial tilbaketrekning 0.18. Total korrelasjon mellom angst og livskvalitet <math>-0.33</math>, depresjon 0.48, sosial tilbaketrekning 0.18, tretthet 0.44</p> <p>Angst og tretthet <math>\beta_a</math> (ikke standardisert regresjonskoeffisient) 1.32, <math>\beta_b</math> (standardisert) <math>-0.44</math>, SE 0.25, <math>p &lt; .0001</math></p> <p>Angst og depresjon <math>\beta_a</math> 0.80, <math>\beta_b</math> 0.37, SE 0.19, <math>p &lt; 0.0001</math></p> <p>Mestring og angst - <math>\beta_a</math> 0.09, <math>\beta_b</math> <math>-0.43</math>, SE 0.02, <math>p &lt; .0001</math></p>	Det finnes signifikante korrelasjoner mellom mestring, angst, depresjon, tretthet og livskvalitet	<p>Justering for konfunderende faktorer usikker</p> <p>GRADE: svært lav</p>
Chen et al. (2021) (78)	<p>94 pasienter med ALS, 68% menn, gjennomsnittlig alder 51.82 (49.49–54.15) år, varighet av sykdom 21.00 (14.75) mnd, 16% bulbær debut</p> <p>CNAQ, SNAQ, HADS, ECAS spørreskjemaer Student's t test, Mann–Whitney U test</p>	<p>53.2% av pasienter hadde alvorlig redusert matlyst. 52% av pasienter hadde angst eller depresjon.</p> <p>CNAQ poeng <math>&gt; 28</math>: HADS 5.00 (4.00), CNAQ poeng <math>&lt; 28</math>: HADS 7.00 (6.25), <math>p = 0.001</math>.</p> <p>Korrelasjon mellom</p>	Tap av matlyst korrelerte med angst og depresjon hos pasienter	<p>Ingen tydelig bias</p> <p>GRADE: lav</p>

		HADS-A og QNAC $r = -0.432, p < 0.001$		
Diggle et al. (2020) (79)	636 pasienter med ALS, 61.3% menn, gjennomsnittlig alder 65.12 (10.74) år, varighet av sykdom 10.0 [4.0, 26.0] mnd, type debut: bulbær 27.2%, 67.9% ekstr., 1.9% respiratorisk  Bivariat regresjonsanalyse (Person's, Kendall tau) av WHOQOL-BREF (livskvalitet), HADS, NRS (smerte)	Resultater: Angst korrelerte sterkest med psykologisk livskvalitet (kendall tau $-0.615$ ). Korrelasjon mellom angst og smerte svak 0.173 samt angst og depresjon 0.581. Korrelasjon mellom fysisk livskvalitet og angst $-0.364$ [standardisert $-0.210$ ], og psykologisk livskvalitet og angst $-0.615$ [standardisert $-0.946$ ]	Angst korrelerer sterk med særlig psykisk livskvalitet, også etter justering for depresjon og smerte.	Ingen tydelig systemisk skjevhet  GRADE: lav
Callegaro et al. (2018) (80)	80 pasienter med ALS, 38.8% kvinner, gjennomsnittlig alder $55.7 \pm 12.9$ år, varighet av sykdom $65 \pm 64.65$ mnd,  Spearman's korrelasjon, Mann-Whitney's test av ALSFRS, BPI, Douleur Neuropathique-4, MPQ, HADS, ALSAQ-40	HADS hos pasienter med smerte: $5.58 \pm 4.61$ , HADS hos pasienter uten smerte: $3.10 \pm 3.08$ , $p=0.012^*$ . Pasienter med kronisk smerte hadde høyere HADS poeng. ( $p = 0.012$ ). Angst korrelerte signifikant med lavere livskvalitet (HAD-A: $\rho = 0.442$ $p < 0.001$ ), med smerteintensitet HAD-A $\rho = 0.371$ ; $p = 0.034$	Angst var signifikant assosiert med økt smerte og med lavere livskvalitet	En del av pasienter brukte antidepressiva  Ujevn menn/kvinne ratio  GRADE: svært lav
Clavelou et al. (2015) (81)	93 pasienter med ALS, alder ved debut $62 \pm 12.5$ år; varighet av sykdom: $34 \pm 33$ mnd, 61.2% menn, type debut 74 spinal, 19 bulbær  Person's /Spearman's kjikvadratstest for å studere assosiasjoner mellom SF-36, HADS, ALSFRS-R,	Smerte var assosiert med høyere angst ( $p = 0.01$ ). Pasienter med smerte hadde moderat mengde angst. og signifikant høyere STAI poeng ( $46.9 \pm 14.3$ vs $38.8 \pm 15.1$ , $p = 0.01$ ), angst korrelerte med smerteintensitet (pain severity index) PSI ( $r = 0.3$ , $p = 0.01$ ).	Smerte oppstår som følge av immobilitet, men også angst korrelerer signifikant med smerte	En del av pasienter brukte medikamenter som kan påvirke angst  GRADE: svært lav

## Kohortstudier

Tabell 2: Identifiserte kohortstudier på pasienter med ALS

Forfatter	Utvalg og metode	Resultater	Konklusjon	Systemisk skjevhet og GRADE
Jakobsson Larsson et al. (2016) (3)	MNDCS, HADS, ALS FRS-R skjemaer 1-3 mnd etter diagnosen og hver 6. mnd i to år  36 pasienter, median alder 64.97 år SD 12.13, range 35-88, 44.4% kvinner. Klinisk type debut: 22.2% bulbær, 77.7% spinal	Angst korrelerte med å holde følelser til seg selv/emosjonelt lukkethet: Spearman's rho korrelasjon $r_s = 0.59$ ved 1-3 mnd, $r_s = 0.54$ ved 6 mnd, $P < 0.01$	Det var en korrelasjon mellom emosjonelt velvære og valg av mestringsstrategier	Åtte pasienter med alvorlige psykiske helseproblemer ekskludert  En del av pasienter brukte antidepressiva  En betydelig andel pasienter ble tapt under oppfølging  GRADE: svært lav
Al-Chalabi et al. (2014) (39)	EQ-5D og HADS Multippel regresjonsanalyse  Data hentet fra 18-måneders, multisenter, dobbelblindet RCT. 214 pasienter, 31% kvinner, alder ved debut 58.1 (SD 10.8) år, type debut: bulbær 22%, spinal 78%,	Klinisk stadie ikke assosiert med angst ( $\chi^2 = 0.14$ , $p = 0.06$ ), til tross for en trend. Kjønn, alder ved debut, type debut, behandlingsgruppe var ikke assosiert med angst ( $\chi^2 = 4.20$ , $p = 0.12$ ),  Angst ved forskjellige kliniske stadier: 2A stadium: gjennomsnittlig 4.00 (95% CI 3.47-4.54), 2B stadium: 3.88 (95% CI 3.43-4.33), 3 stadium: 3.93 (95% CI 3.49-4.36), 4 stadium: 4.43 (95% CI 3.91-4.95)	Ingen korrelasjoner mellom klinisk stadie og angst	Pasienter ble tapt under oppfølging  Inkonsekvente resultater  GRADE: lav
Askmark et al. (2014) (4)	MNDCS, HADS, ALS FRS-R Spearman's rho(rs) korrelasjon  Utvalg: 33 pasienter med ALS, 42% kvinner, type debut spinal 81.8%, bulbær 18.1%, median alder ved debut kvinner 58.5 $\pm$ 13.2 (35-77) år, menn 69.2 $\pm$ 10.1 (54-88) år	HADS-A 6.5 (SD 3.3) ved 1-3 mnd fra diagnose, 5.3 (SD 2.9) ved 6 mnd. HADS-A ved 1-3 mnd: 0.509a, ved 6 mnd: 0.498	Alder eller varighet av sykdom var ikke assosiert med angst, emosjonell lukkethet var assosiert med angst.	Justering for konfunderende faktorer usikker  En del av pasienter brukte antidepressiva  Et lite antall pasienter tapt under oppfølging  GRADE: svært lav
Gottberg et al. (2018) (7)	60 pasienter med ALS, median alder ved debut 61 (55-69) år, menn 53%, varighet av	korrelasjoner ved syv tidspunkter	Angst reduserte over tid, men er til stede ved alle stadier, koeksisterer ofte	En del av pasienter brukte antidepressiva  Betydelig andel pasienter tapt under

	<p>sykdom 17 (8-35 mnd), type debut: spinal 75%</p> <p>Datainnsamling ved begynnelse og hver 6. mnd. MoCA, HADS, CIS, ALSFRS-R, Spearman rank korrelasjon</p>	<p><math>r_s</math> T1: 0.00, T2: 0.16, T3: 0.40, T4: 0.19, T5: 0.10, T6: 0.08, T7: -0.13</p> <p>p-verdier ikke signifikante: p1:0.99, p2: 0.35, p3: 0.04, p4: 0.47, p5: 0.73, p6: 0.79, p7: 0.69</p>	<p>med depresjon, tretthet og smerte</p> <p>Jevn screening for angst er viktig for intervensjon</p>	<p>oppfølging (n=56 → n=12)</p> <p>Justering for konfunderende faktorer usikker</p> <p>GRADE: svært lav</p>
Olsson et al. (2010) (82)	<p>35 pasienter med ALS, median alder 64 år, range (28–84), varighet av sykdom ikke gitt</p> <p>Spearman's rho korrelasjon og Mann Whitney test av SF-36, SEIQoL-DW, HADS skjemaer</p>	Ingen korrelasjon mellom ALSFRS-R eller varighet av sykdommen, kjønn og angst		<p>Justering for konfunderende faktorer usikker</p> <p>Uklart om pasienter ble tapt under oppfølging</p> <p>GRADE: svært lav</p>
Albertini et al. (2012) (47)	<p>49 pasienter med ALS, alder 63 (<math>\pm</math>12) år, varighet 45 mnd (<math>\pm</math>28), 26 menn, spinal 38, bulbær 11</p> <p>ALSFRS-R, SF-36, GHQ-28. Wilcoxon signed-rank test for korrelasjon</p>	Angst ved tidspunkt 1: 3.67 (2.24), tidspunkt 2: 4.50 (1.85) p=0.03	Angst økte over tid	<p>Betydelig andel av pasienter tapt under oppfølging</p> <p>Justering for konfunderende faktorer usikker</p> <p>GRADE: svært lav</p>
Jakobsson Larsson et al. (2017) (83)	<p>Spearman's rho for ALS FRS-R, HADS, SEIQoL-DW</p> <p>36 pasienter med ALS, 44.4% kvinner, median alder 60.2 (<math>\pm</math>13.2) år, 68.7 (<math>\pm</math>10.0) år for menn, klinisk type debut: 8 bulbær, 28 spinal</p>	HADS angst median (SD) 1-3 mnd: 6.3 (3.5), 6 mnd: 5.3 (3.1), 12 mnd: 4.3 (2.7), 18 mnd: 3.6 (2.5), 24 mnd: 3.4 (3.0), P=0.002	Angst reduserte over tid	<p>Åtte med alvorlig angst og depresjon ekskludert</p> <p>Justering for konfunderende faktorer usikker</p> <p>Betydelig andel av pasienter tapt under oppfølging n:36 →n:12</p> <p>En del av pasienter brukte antidepressiva</p> <p>GRADE: svært lav</p>
Borasio et al. (2014) (84)	<p>66 pasienter med ALS, gjennomsnittlig alder 61.9 (10.5) år, 59% menn, varighet av sykdom 19.7 (26.5) mnd</p> <p>38 pasienter ved oppfølging (13.2 mnd senere), gjennomsnittlig alder 59.3 (10.2) år, 63%</p>	<p>Ønske om å fremskynde døde assosiert med høye nivåer av angst, depresjon, ensomhet, følelse om å være til byrde, lav livskvalitet. Angst OR 1.18 (CI 95% 1.10-1.26), p&lt; 0.001.</p> <p>Angst i begynnelsen: median 6.3 (4.1), oppfølging 13.2 mnd etter angst 6.3 (3.0),</p>	Angst korrelerte med ønske om å fremskynde døde	<p>Justering for konfunderende faktorer usikker</p> <p>Betydelig andel av pasienter tapt under oppfølging</p> <p>GRADE: svært lav</p>

	menn, Metode: HADS, NRS spørreskjemaer ved to tidspunkter	range 0.02 (CI 95% (-0.16-0.2), p=0.85		
--	---	--	--	--

ALS FRS: ALS Functional Rating Scale. SF-36: 36-item Short Form Health Survey. GHQ-28: General Health Questionnaire-28. EQ-5D: EuroQol Questionnaire. NFI-MND: The Neurological Fatigue Index for Motoneuron disease. MND-SWS: Motoneuron disease Social Withdrawal Scale. DASS-21: Depression Anxiety Stress Scales -21. BPI: Brief Pain Inventory. BDI-II: Beck Depression Inventory-II. MMSE: Mini Mental State Examination. ESS: Epworth Sleepiness Scale. ALS-FTD-Q: Amyotrophic Lateral Sclerosis-Frontotemporal Dementia-Questionnaire. SAS: Self-Rating Anxiety Scale. SDS: Self-Rating Depression Scale. SEIQoL-DW: The Schedule for the Evaluation of the Individual Quality of Life-Direct Weighting. ZDS: Zagazig depression scale. SWLS: Satisfaction With Life Scale. MoCA: Montreal Cognitive Assessment. CIS: Columbia Impairment Scale. CNAQ: Council on Nutrition Appetite Questionnaire. ECAS: Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen. PSQI: The Pittsburgh Sleep Quality Index. NRS: Numeric Rating Scale. MSPSS: Multidimensional Scale of Perceived Social Support

### **4.3 Risiko for systemisk skjevhet**

Sannsynlige kilder for systemisk skjevhet (bias) for hver studie er listet opp i tabellen under studiekarakteristika. De viktigste kilder for systemisk skjevhet ved observasjonsstudier, ifølge GRADE, inkluderer blant annet kvalifikasjonskriterier for deltagelse i studien (seleksjonsbias), manglende justering for konfunderende faktorer, feilaktig måling av intervensjon/utfall, og utilstrekkelig oppfølging av pasienter (72). Konsistens (consistency), nøyaktighet (precision), direktehet (directness) var vanskelige å vurdere, siden mange studier ikke hadde korrelasjon med angst som primært utfall, og få studier ga derfor konfidensintervaller. Artikkene er blitt vurdert med hensyn på disse punkter.

I 11 studier var det uklart om det var gjort justering for konfunderende variabler. I åtte studier sto en del av pasienter på antidepressiva, som brukes også for behandlingen av angst. I to studier var det seleksjonsbias i form av eksklusjon av pasienter med alvorlig angst eller depresjon. I syv kohortstudier var en del av pasienter tapt under oppfølging.

### **4.4 Analyse**

#### **4.4.1 Oppsummering**

Totalt 25 studier ble brukt til å studere faktorer som korrelerer med angst. 17 av studier var tverrsnittstudier, åtte var kohorter.

To (5, 56) av 25 studier fant en positiv korrelasjon mellom stigma og angst. To studier (56, 73) fant korrelasjon mellom sosial tilbaketrekking og angst. Tre studier (3, 4, 39) fant en korrelasjon mellom emosjonell innadventhet og angst, to studier (1, 4) mellom selvstendighet og mindre angst og en studie (5) mellom sosial støtte og mindre angst.

Fem studier (1, 9, 24, 25, 39) så på korrelasjonen mellom klinisk debuttype (spinal eller bulbær), men bare en (1) fant en svak korrelasjon mellom angst og bulbær type. Seks studier så på korrelasjon mellom angst og kjønn, hvorav fire (1, 25, 39, 56) påviste høyere forekomst av angst hos kvinner, men to (4, 24) ikke fant noen korrelasjon. Seks studier så på sammenheng mellom fysisk funksjonsevne (klinisk stadium) og angst, der tre (7, 24, 39) ikke fant noen korrelasjon mellom dem, mens tre (1, 25, 75) fant høyere angst ved progresjon av sykdommen. Åtte studier så på sammenheng mellom varigheten av sykdom og angst, hvor



fem (1, 4, 24, 25, 82) ikke fant noen korrelasjon, tre (7, 21) påviste reduksjon og to artikler (39, 47) viste en økning i angst over tid. Syv studier så på sammenheng mellom angst og alder, hvor seks (1, 4, 24, 25, 39, 56) ikke fant noen korrelasjon, og en studie (26) fant en positiv korrelasjon med høyere alder. To studier så på korrelasjon mellom utdanning og angst, der den ene (25) viste positiv korrelasjon med høyere tidligere utdanning, og den andre (1) med lavere utdanningsnivå. To studier (1, 56) fant en positiv korrelasjon mellom angst og kognitiv degenerasjon. To studier (73, 77) fant en korrelasjon mellom angst og økt tretthet. En studie (25) fant ingen korrelasjon mellom yrke og angst. En studie (25) viste ingen korrelasjon mellom angst og bevissthet om sykdommen. Ifølge en studie (26) var det positiv korrelasjon mellom tidligere psykiske plager og angst ved ALS.

Ni studier (1, 5, 21, 24, 56, 76, 77, 80, 85) påviste en positiv korrelasjon mellom angst og depresjon. Fire studier (74, 79-81) fant positiv korrelasjon mellom smerte og angst.

Livskvalitet ble diskutert i fem studier (9, 21, 77, 79, 80), der alle påviste at økt angst korrelerte med nedsatt livskvalitet, og en studie (84) påviste korrelasjon mellom angst og økt interesse i eutanasi. En studie (76) fant ingen korrelasjon med søvnproblemer og en (78) med nedsatt matlyst.

#### **4.4.2 Korrelerende faktorer**

##### **Mestringsstrategier og stigma**

Jakobsson Larsson et al. (3), Al-Chalabi et al. (39) og Askmark et al. (4) oppdaget at pasienter som var mer innadvendte hadde oftere angst sammenlignet med mennesker som var mer åpne om sine følelser. Ifølge Ealing et al. (73) og Diggle et al. (56) korrelerte angst signifikant med sosial tilbaketrekning. Ifølge Diggle et al. (56) korrelerte angst med stigma. Angst hadde både en direkte korrelasjon med sosial tilbaketrekning, og en indirekte mediert via stigma. I Eccles et al. (5) sin studie korrelerte sosial støtte med mindre angst og følt stigma korrelerte med mer angst.

Askmark et al. (4) påviste at selvstendighet, godkjenning av sykdommen, støtte fra andre, og en positiv holdning korrelerte negativt med opplevd angst. Monsurro et al. (1) påviste også mindre stateangst ved mer selvstendighet. Pasienter med angst brukte mindre positive og aktive mestringsstrategier. Unngåelsesstrategi som unngåelse av andre mennesker og av

diagnosen korrelerte med mer angst (4). Ifølge Lehman et al. (74) var økt følelse av egen mestring og smertemestring hos ALS pasienter forbundet med mindre angst.

### **Kjønn:**

Ifølge Monsurro et al. (1), Askmark et al. (4), Diggle et al. (56) og Cui et al. (25) hadde kvinnelige ALS pasienter hyppigere angst sammenlignet med pasienter som var menn. Monsurro et al. (1) fant en høyere forekomst av både state og trait angst hos kvinner. Ifølge Al-Chalabi et al. (39), og Bicalho et al. (24) var derimot ikke kjønn assosiert med forekomsten av angst.

### **Varighet av sykdom og klinisk stadium**

Ifølge Al-Chalabi et al. (39), Gottberg et al. (7), og Bicalho et al. (24) korrelerte ikke klinisk stadie med angst, og angst var til stede ved alle kliniske stadier. Ifølge Cui et al. (25) og Adachi et al. (75) var sykdomsprogresjon og dermed høyere kliniske stadier assosiert med økt angst. Ifølge Monsurro et al. (1) var økt state angst assosiert med reduserte ADL funksjoner/selvstendighet og med redusert bulbær funksjon.

Ifølge Monsurro et al. (1), Askmark et al. (4), Cui et al. (25), Bicalho et al. (24) og Olsson et al. (82) korrelerte ikke varigheten av sykdommen med mengden angst, men ifølge Al-Chalabi et al. (39) og Albertini et al. (47) økte mengden angst noe over tid. Ifølge Calvo et al. (21), Gottberg et al. (7) og Jakobsson Larsson et al. (3) reduserte angst over tid. Ifølge Calvo et al. (21) var state angst høyest under diagnosetidspunktet og hadde korrelasjon med kortere varighet av sykdommen, men trait angst var lik i begge tidspunkter.

### **Klinisk debuttype**

Ifølge Al-Chalabi et al. (39), Al-Chalabi et al. (9), Bicalho et al. (24) og Cui et al. (25) korrelerte ikke type debut (spinal eller bulbær type) med forekomsten av angst, men Monsurro et al. (1) påviste en svak korrelasjon mellom bulbær debut og angst.

### **Alder ved debut**

Ifølge Al-Chalabi et al. (39), Diggle et al. (56), Monsurro et al. (1), Cui et al. (25), Askmark et al. (4) og Bicalho et al. (24) korrelerte ikke alder ved sykdomsdebut med angst, men ifølge

Abrahams et al. (26) var det en signifikant korrelasjon, hvor pasienter som var eldre ved diagnosetidspunkt hadde større risiko for utvikling av angst.

### **Kognitiv funksjon**

Ifølge Monsurro et al. (1) var det en korrelasjon mellom økt trait angst og lavere tidligere utdanning, men ifølge Cui et al. (25) var tidligere høyere utdanning predisponerende for angst. Ifølge Monsurro et al. (1), Diggle et al. (56) og var angst assosiert med progredierende kognitiv degenerasjon. Ifølge Cui et al. (25) korrelerte ikke yrke eller bevisstheten om sykdommen med mengden angst.

### **Naturlige funksjoner**

Ifølge Gourie-Devi et al. (76) hadde angst påvirkning i daglig funksjonsevne. 69% av pasienter med søvnløshet hadde angst og depresjon. Angst korrelerte med fragmentert søvn og dårligere søvnkvalitet. Totalt 79.6% av pasienter hadde sekundær insomni (søvnløshet) og 57.5% av pasienter i studien hadde samtidig angst og depresjon. Ifølge Ealing et al. (73, 77) og Gottberg et al. (7) hadde pasienter med angst økt tretthet og verre mestringssevne. I Chen et al. (78) sin studie hadde halvparten av pasienter med ALS signifikant nedsatt matlyst som kunne delvis forklares med økt angst.

### **Livskvalitet**

Ifølge Diggle et al. (79) var det en sterk korrelasjon mellom angst og nedsatt psykisk livskvalitet, og en mindre korrelasjon mellom angst og nedsatt fysisk livskvalitet. I Al-Chalabi et al. (9) sin studie var angst både direkte og indirekte assosiert med en verre livskvalitet, men ifølge Ealing et al. (77) kun indirekte mediert av tretthet og depresjon. Ifølge Al-Chalabi et al. (9) var effekten av angst på livskvaliteten neste størst etter effekten av redusert funksjonsevne og var uavhengig av varigheten på sykdommen. Angst korrelerte med dårligere selvurdert helse. Ifølge Calvo et al. (21) korrelerte angst med mengden tilfredsheten med livet. Callegaro et al. (80) påviste redusert livskvalitet hos pasienter med angst og ifølge Borasio et al. (84) hadde pasienter med ønske om eutanasi høyere forekomst av angst. Callegaro et al. (80) påviste også korrelasjon mellom angst og nedsatt livskvalitet, og ifølge Calvo et al. (21) var både state og trait angst assosiert med nedsatt livskvalitet.

## **Smerte**

Ifølge Lehman et al. (74), Callegaro et al. (80), Diggle et al. (79) og Clavelou et al. (81) var det en positiv korrelasjon mellom angst og intensiteten av smerten. Ifølge Lehman et al. (74) var det en positiv korrelasjon også mellom angst og hvor mye smerten påvirket daglig liv, samt mellom angst og dårligere smertemestring. Clavelou et al. (81) påviste også høyere forekomst av nevropatisk smerte, og Callegaro et al. (80) av kronisk smerte hos pasienter med angst. I Diggle sin studie (79) var korrelasjonen mellom angst og smerte svært svak, i motsetning til andre studier.

## **Psykisk helse**

Ifølge Gourie-Devi et al. (76), Eccles et al. (5), Ealing et al. (77), Monsurro et al. (1), Callegaro et al. (80), Calvo et al. (21), Gottberg et al. (7), Bicalho et al. (24) og Diggle et al. (56) korrelerte angst med depresjon hos pasienter. Ifølge Abrahams et al. (26) korrelerte bakgrunn med tidligere psykiske helseplager med forekomsten av angst ved ALS. Ifølge Monsurro et al. (1) korrelerte angst i tillegg positivt med opplevd ensomhet og kjedelighet.

## 5 Diskusjon

### 5.1 Tolkning av resultater

Resultater viste at forekomsten av angst ved ALS korrelerte positivt med negative mestringsstrategier som sosial isolering, emosjonell lukkethet, unngåelsesatferd, mindre selvstendighet og vansker med å godkjenne situasjonen (3-5, 39, 56, 73). Kvinner hadde noe større forekomst av angst (1, 4, 25, 56), men ikke alle studier (24, 39) fant denne korrelasjon. Av psykisk helse var det flest studier om korrelasjonen mellom angst og depresjon (1, 5, 7, 21, 24, 56, 76, 77, 80) som alle viste en sterk korrelasjon. Angst korrelerte ofte positivt med nedsatt opplevd livskvalitet (9, 21, 77, 79, 80) og med ønske om å fremskynde døden i en studie (84). Noen studier (7, 74, 80, 81) fant også en positiv korrelasjon med mer smerte, nedsatt matlyst (78), økt stigma (5, 56), tretthet (73, 77), økende kognitiv degenerasjon (1, 56) og forstyrrelser med søvn (76). Resultater rundt sosiodemografiske variabler var motstridende, men tilsvarer delvis funn fra andre litteraturoversikter. Almeida et al. (28) sin systemiske oversikt fant ingen korrelasjon mellom angst og alder ved debut, varigheten av sykdom eller fysisk funksjonsevne. Det finnes ingen tilsvarende oversiktsartikler som ser på korrelasjoner mellom resten av faktorer som mestringsstrategier, stigma, livskvalitet eller naturlige funksjoner og angst. Resultater tilsvarer delvis resultater fra kvalitative intervjuer (20, 50) angående for eksempel familierelasjoner og søvnforstyrrelser.

Unngåelsesadferd korrelerte med angst. Valg av mestringsstrategier kan endre seg over tid (4), og noen (86, 87) påstår unngåelsesstrategi velges sjeldnere jo eldre mennesker blir. Unngåelsesatferd korrelerer mer angst også ved mer langvarige kroniske sykdommer (88).

Sosiale relasjoner og selvstendighet korrelerte med mindre angst. Mange ALS pasienter kan ha mindre kontakt med familien og venner enn med omsorgspersonen (56), selv om kvalitative intervjuer viser at sosiale relasjoner oppfattes spesielt viktige for pasientenes mentale velvære og livskvalitet (20, 83). Selvstendighet gir pasienter en følelse av egen mestring og frihet (20, 74), men reduseres betydelig ved sykdomsprogresjon og forsvinner til slutt helt, som konsekvens av redusert funksjons- og bevegelsesevne (7).

Tap av selvstendighet kan endre forholdet/dynamikken mellom pasienter og pårørende, særlig hvis pårørende er omsorgspersoner, eller om pasienten mister evnen til å kommunisere (12). Det må sørges at pasienter som har dårlig sosialt nettverk, for eksempel bor alene, ikke blir forlatt mentalt alene med sykdommen sin. Sykehuset bør tilby pasienter kommunikasjonsapparater som gjør det mulig å opprettholde sosiale relasjoner hvis unngåelsesatferd kan skyldes talevansker (87). Pasienten må i tillegg oppfordres til å være aktiv og selvstendig så lenge som mulig og sykehuset kan støtte funksjonell selvstendighet med å tilby tilstrekkelige hjelpemidler (89). Ifølge en studie fra Gruis et al. (89) opplevdes kommunikasjons- og baderom-hjelpemidler særlig viktige for selvstendighet ved ALS.

Stigma er påvist å være hyppigere assosiert med dårlig mental helse enn med aktuelle fysiske restriksjoner ved ulike sykdommer (5), men mange studier har påvist sammenheng mellom kroniske sykdommer med bevegelsesrestriksjoner og stigma (57). Stigma er muligens et større problem i utviklingsland (90), men også redusert bulbær funksjon (tale- og svelgeevne) og lavere alder hos pasienter har korrelert med økt stigma i en studie (56). Stigma kan både forårsake angst, eller være en konsekvens av det. Stigma fører i tillegg til sosial tilbaketrekking som predisponerer for angst (56). Tilstanden kan reduseres ved informasjon til andre mennesker og hos pasienten med bedre mestringsstrategier og med økt åpenhet med andre (91).

Økende kognitiv degenerasjon korrelerte med angst hos pasienter. Kognitiv degenerasjon kan ses ved ALS enten alene eller i forbindelse med frontotemporal demens (FTD) som gir endringer i kognisjon og atferd (75). I Adachi et al. (75) sin studie korrelerte angst og depresjon betydelig med adferdsendringer, og de mener psykiatriske symptomer kan også tilhøre FTD symptomer. Kognitiv degenerasjon øker hos friske mennesker ved økende alder (92), men de fleste pasienter med ALS får raskere minst mild kognitiv svikt under sykdomsforløpet (93).

I Monsurro et al. (1) sin tverrsnittstudie var det en positiv korrelasjon mellom økt trait angst og lavere tidligere utdanning, som kan være predisponerende for raskere kognitiv degenerasjon (94). I en annen studie (25) var høyere utdanning predisponerende for angst, men studien hadde halvparten så mange deltagere som den første, men korrelasjonen var større: (0.20 mot 0.40).

Sosiodemografiske variabler og kliniske sykdomskarakteristika viste motstridende resultater, og det er vanskelig å konkludere med noe. Angående kjønn hadde kohortstudien fra Al-Chalabi et al. (39) som ikke viste noen korrelasjon muligens mindre systemisk skjevhet og større statistisk styrke, enn kohortstudien fra Askmark et al. (4), som påviste høyere angst hos kvinner. Kvinner er likevel også i generell befolkning (95, 96) blitt påvist å ha angst hyppigere enn menn, som kanskje kan delvis skyldes hormonelle forandringer (25). På tilsvarende måte fant en studie (18) som så på depresjon og angst ved sjeldne kroniske sykdommer en større forekomst av begge tilstander hos kvinner. Kvinner er sannsynligvis mer sårbare for angst, men har også ofte en høyere tendens til å søke støtte fra andre og unngå sosial isolering, som kan redusere angst (4).

Varigheten av sykdom, klinisk stadium og klinisk type debut skal sannsynligvis ikke tillegges for mye vekt i vurdering av predisponerende faktorer for angst, siden resultater var meget motstridende. Dette kan ha sammenheng med inadekvat justering av konfunderende faktorer i studier, for lite antall studiedeltagere og for lange oppfølgingsintervaller, siden et stort antall pasienter falt fra jevnlig under oppfølgingen, enten av dødsfall eller av andre årsaker. Al-Chalabi et al. (39) viste en inkonsekvent økning i mengden angst, der angst ble redusert noe under sykdomsforløpet, men økte mot slutten. Hvis angsten øker over tid kan det kanskje skyldes økende fysisk funksjonssvikt og økende symptomer (47). Hvis angsten blir uforandret eller reduseres, kan dette muligens ha sammenheng med støtte fra sosialt nettverk og gode mestringsstrategier (3).

Av psykisk helse korrelerte angst sterkt med depresjon, men minst fire (7, 24, 77, 80) studier hadde dårlig justering av konfunderende faktorer. Sammenhengen med depresjon er også bekreftet av andre studier (61, 97). Angst og depresjon har noen felles kognitive, atferdsmessige, somatiske og affektive symptomer, og kan dermed delvis behandles med samme metoder (1, 17). Ifølge en kohortstudie (84) korrelerte angst i tillegg med økt interesse for aktiv dødshjelp, som også er assosiert med depresjon, ensomhet, følelse av å være til byrde og lav opplevd livskvalitet (84). Noen pasienter kan ha interesse for å fremskynde døden selv om de ikke har uttrykket ønske om dette til helsepersonell (84). Hvis angst korrelerer med depresjon og tanker om aktiv dødshjelp hos pasienter, er det viktig å identifisere slike pasienter tidlig for å tilby medikamentell eller psykologisk støtte. Angst kan ha mer betydning enn depresjon i terminalfasen (49).

Søvnforstyrrelser er meget vanlige ved ALS (98), men kun en studie så på sammenhenger mellom disse og fant en korrelasjon. Pasienter med angst hadde mer søvnløshet, fragmentert søvn og generelt nedsatt søvnkvalitet i forhold til kontroller (76). Pasienter med angst og depresjon hadde seks ganger større sannsynlighet for søvnevansker i studien og 70% av pasienter med innsøvningsvansker hadde angst. Søvn ved ALS forstyrres i tillegg av somatiske symptomer som muskelkramper, bevegelsesrestriksjoner, smerte, pustevansker, hoste og kvalningsfølelser (8, 76). Disse kan direkte påvirke kvaliteten på søvn eller predisponere for psykiske problemer som forstyrrer søvnen (20). To studier (73, 77) fant en moderat korrelasjon mellom angst og økt tretthet. Tretthet er svært vanlig ved ALS og øker ved sykdomsprogresjon, som kan sannsynligvis skyldes økende symptomer, men også søvnproblemer (8). Angst kan også øke som følge av endret søvnmønster (99).

Angst korrelerte positivt med nedsatt matlyst hos pasienter. Nedsatt matlyst kan føre til vekttap hos pasienter med ALS (78), sammen med faktorer som svelgevansker, økt metabolisme, åndenød og økte vansker med håndtering av mat (8). Angst forårsaker også endret matlyst i den generelle befolkningen, men lavere vekt hos pasienter med ALS er assosiert med dårligere prognose (78). Søvnvansker påvirker også matlyst gjennom endringer i hormonsekresjon (99). Angst er likevel kun en av flere faktorer som bidrar til nedsatt matlyst og dårlig søvn (76, 78), men likevel viktig å ta hensyn til i palliativ behandling. Mange antidepressiva, for eksempel sertralin, som brukes i behandlingen av angst og depresjon, kan som bivirkning påvirke både søvn og matlyst negativt (100), uten å nødvendigvis ha tilstrekkelig effekt på de selve psykiske symptomene (54). Andre antidepressiva, som mirtazapin øker matlysten og gjør det lettere å sovne, men effekten på angst kan variere mellom pasienter (101).

Angst korrelerte positivt med smerte. Angst og depresjon kan påvirke tolkning av smertesignaler og ses særlig i forbindelse med kronisk smerte (102). Sammenhengen mellom angst og smerte er generelt studert mindre enn sammenhengen mellom depresjon og smerte (103), der depresjon er påvist å korrelere betydelig med både nevropatisk og ikke-nevropatisk smerte (96). Smerte er vanlig ved ALS, og over halvparten av pasienter har rapportert minst en mild-moderat mengde smerte over tid, som øker ved sykdomsprogresjon (79, 104). Over halvparten av pasienter med ALS har også moderat smerte under siste levemåned, og økende smerte er blitt påvist å kunne forutsi døden (8). Både angst og smerte kan være

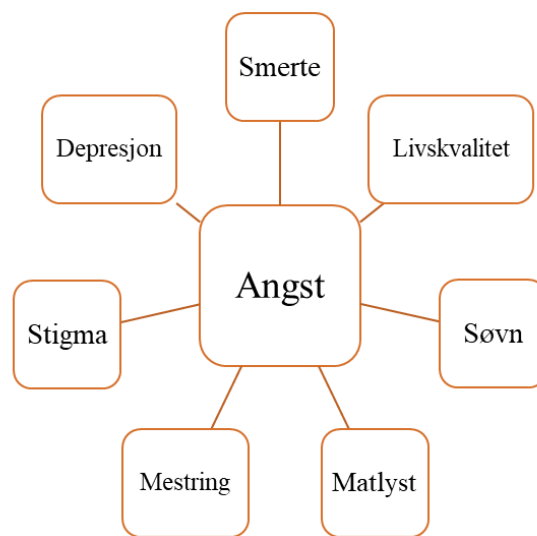


tilstede under hele sykdomsforløpet, der smerten ofte blir verre over tid. Smerte er en i tillegg en vanlig årsak til ønske om aktivt dødshjelp (103). Nevrotransmittere serotonin og noradrenalin som har en nøkkelrolle ved både angst og depresjon, deltar også i smertesignaler, og forskjellige antidepressiva brukes til behandling av nevropatisk smerte (96).

Livskvalitet korrelerte moderat-sterkt negativt med mengden angst. I Al-Chalabi et al. (9) sin studie korrelerte angst neste sterkest med livskvalitet, rett etter fysisk funksjonsevne. Minst to studier (77, 80) hadde likevel systemisk skjevhet. Assosiasjonen mellom angst og livskvalitet er fra tidligere lite rapportert sammenlignet med depresjon, smerte og tretthet (105, 106). I kohortstudien fra Cao et al. (107) med 547 ALS pasienter var angst sammen med depresjon den tredje hyppigste årsaken til nedsatt helse relatert livskvalitet. 62% av pasienter i studien slet med mental helse (107). Pasienter med ALS har ofte forholdsvis lav affeksjon av kognisjon i forhold til fysisk degenerasjon (108). Mental helse bør få økende oppmerksomhet ved sykdomsprogresjon for å opprettholde god livskvalitet (9, 22).

Det er vanskelig å konkludere med om disse faktorer som angst samvirker med er årsaker eller konsekvenser til angst, men de sier noe om hvilke typer pasienter som rammes. For eksempel, en person med mye smerte har sannsynligvis også angst, som påvirker oppfatningen av smerte. Pasienter som lider av faktorer som angst korrelerer med kan ha behov for psykologisk intervensjon, enten i form av medisiner eller psykoterapi, gjerne tidlig i forløpet (50). Intervensjon ved angst bedrer sannsynligvis ikke bare mental helse hos pasienter, men påvirker i tillegg mange andre dimensjoner i pasientenes liv: somatiske og psykiske symptomer, naturlige funksjoner og livskvalitet (Figur 3). Behandling av mental helse og angst er behandling av, eller intervensjon ved, alle disse faktorer. En god intervensjon som opprettholder god livskvalitet, inkluderer behandling av psykiske problemer, tretthet og sosial isolering (77). En studie (109) har påvist raskere progresjon av ALS ved dårligere mental helse, selv om det ikke var noe effekt i prognosen. I en annen studie (22) fra 2021 som sammenlignet palliativ behandling ved terminal kreft og ved ALS, fant de at pasienter med ALS hadde oftere angst og åndenød, mens kreftpasienter derimot hadde mer smerte, forvirring og kvalme. Mental helse er ofte dårligere hensyntatt enn andre symptomer og konsekvenser ses ofte ikke i sammenheng med fysisk helse (17).

Det finnes per i dag ingen gode retningslinjer for oppfølging og behandling av psykiske problemer ved ALS, selv om angst en av de vanligste symptomene ved terminal fase (49). Classen et al. (12) har foreslått «CALM» («Managing Cancer and Living Meaningfully») som er et psykoterapi-verktøy utviklet for palliative kreftpasienter. Psykoterapi etter CALM inkluderer temaer som symptomatisk behandling og kommunikasjon med helsetjenesten, endringer hos pasienten og relasjoner til andre, åndelige aspekter og forestillinger om fremtiden. Ifølge Classen et al. (12) krever ALS pasienter i tillegg to ekstradimensjoner: kommunikasjonsevner og uttrykk samt kontroll av emosjoner.



**Figur 3:** Tankekart for faktorer som angst samvirker med ved ALS

## 5.2 Svakheter og styrker i litteraturstudien

Det finnes svakheter i denne oppgaven. Angående metoder er valg av studier til oppgaven ikke idéelt. Noen av studier inkluderte pasienter som sto på antidepressiva, som er en åpenbar konfunderende faktor, i tillegg til andre kilder for systemisk skjevhet.

Alle studier er observasjonsstudier, som ifølge GRADE i utgangspunktet har lavt beviskvalitet (72). GRADE var ikke det optimale verktøyet til å vurdere beviskvaliteten i denne oppgaven. Oppgaven inneholder delvis material fra artikler, der angst ikke var et primærutfall, men mange artikler påviser en korrelasjon mellom angst og ulike variabler som bifunn, som kunne brukes til å svare på problemstillingen. Det fører til at mange artikler

mangler konfidensintervaller for korrelasjonen. Dette i seg selv, i tillegg til at alle artikler er observasjonsstudier, hvor av noen har systemisk skjevhet, gir disse artikler lav GRADE resultat, uten mulighet for å vurdere konsistens, nøyaktighet og direktehet, som ville ikke økt GRADE.

Oppgaven inneholder ikke artikler publisert før 2005 og MEDLINE var den eneste databasen som ble brukt for å finne artikler. Det kan utelukke en del av materialet. I tillegg var det kun en person som analyserte materialet.

Mange studier har et lavt antall deltagere og kort oppfølgingstid, på grunn av at ALS er en sjelden sykdom med rask progresjon. I kohortstudiene var det vanlig at en signifikant del av pasientene falt fra under oppfølgingen.

Noen artikler har kartlagt både state og trait angst, men andre har bare målt state angst. Bruk av forskjellige spørreskjemaer som HADS eller STAI Form Y gjør sammenligning vanskelig (1).

Oppgavens styrker er at den inneholder et stort antall artikler som gir en god presentasjon av materialet om en problemstilling som er lite kartlagt. Flere studier som gir like resultater, kan forsterke påvist korrelasjon. Oppgaven inneholder mange gode tverrsnittstudier med rimelig god kvalitet i sin egen gruppe. Funn i andre studier (110) som kartlegger korrelasjoner mellom disse faktorer og angst i den generelle befolkningen ved andre sykdommer, har gitt samme resultater som styrker funnene i denne oppgaven.

## 6 Konklusjon

Mange pasienter med ALS har fortsatt angst under siste leveuken, til tross for pågående behandling med antidepressiva eller med andre medisiner. Dette kan tyde på utilstrekkelig behandling av tilstanden (23, 24). Dette er bekymrende, siden pasienter ved dette tidspunktet nesten kan ha tapt evnen til å kommunisere sine plager til helsetjenesten (11). Målet med denne oppgaven var å identifisere faktorer som korrelerer med økt angst ved ALS for å bedre kunne identifisere disse pasienter.

Angst korrelerte negativt med positive mestringsstrategier som sosial støtte, emosjonell åpenhet og selvstendighet. Angst korrelerte positivt med depresjon, redusert livskvalitet, økt smerte, mer søvnevansker, tretthet, kognitiv svekkelse, økt stigma, og redusert matlyst.

Av sosiodemografiske variabler og kliniske sykdomskarakteristika hadde kvinner noe mer angst, men noen studier ikke kunne påvise dette. Alder eller klinisk debuttype er sannsynligvis ikke assosiert med angst. Assosiasjoner mellom angst og varigheten av sykdommen samt klinisk stadium er ikke konkluderende. Motstridende resultater rundt pasientkarakteristika kan tyde på at studier har utilstrekkelig justering for konfunderende faktorer og andre kilder for systemisk skjevhet og bevis kvaliteten er lav (111).

Disse korrelasjoner kan hjelpe til å identifisere pasienter med angst, men avdekker ikke om angsten presenterer en årsak eller en virkning, og kan i mange tilfeller være begge deler. Bedre gjenkjenning av pasienter med ALS som har større sannsynlighet for å lide av angst betyr ikke at man kan stole på at for eksempel pasienter med gode mestringsstrategier har god mental helse. Alle pasienter krever jevn, nøyaktig kartlegging av mental helse under hele sykdomsforløpet (7, 50). Forekomsten av alle symptomer hos enkelte pasienter er ikke alltid tilstrekkelig kartlagt under palliativ behandling, og ingen retningslinjer for behandling og oppfølging av mental helse finnes, bortsett fra anbefaling av aktuelle medisiner (22).

Forskning av angst og andre symptomer ved ALS er utfordrende, på grunn av hvor sjelden og rask progredierende sykdommen er (7). Dette fører til at antall deltagere i studier er få og faller raskt over tid (7), sammenlignet med mange andre sykdommer. Berisha et al. (112) påviste i en studie fra 2020 at hyppigere egenvurderinger og -målinger av ønskede variabler

kunne effektiv utføres av pasientene hjemme hos dem selv, ved hjelp av standardiserte skjemaer. Dette førte til nøyaktigere resultater og et større antall studiedeltagere.

Et standardisert spørreskjema for måling av angst kan for eksempel være STAI Form Y, som for tiden foretrekkes for HADS (113). Studier må tilstrebe bedre kvalitet ved å oppgi konfidensintervaller og justere mer nøyaktig for konfunderende faktorer. Dette kan av etiske grunner være utfordrende, siden konfunderende faktorer, som antidepressiva kan være en del av behandlingen (24). Ved kohortstudier må oppfølgingen skje raskt for å unngå tap av pasienter av ulike årsaker. I fremtiden er det behov for flere studier, som handler mer spesifikt om psykisk helse ved ALS og sammenheng med plagsomme faktorer som tretthet, matlyst, søvn og smerte. Resultater avdekket at korrelasjon mellom angst og disse faktorer, som er betydelige problemer ved ALS, er blitt svært lite studert.

## Referanseliste

1. Siciliano M, Trojano L, Trojsi F, Monsurro MR, Tedeschi G, Santangelo G. Assessing anxiety and its correlates in amyotrophic lateral sclerosis: The state-trait anxiety inventory. *Muscle Nerve*. 2019;60(1):47-55.
2. Zarei S, Carr K, Reiley L, Diaz K, Guerra O, Altamirano PF, et al. A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. *Surg Neurol Int*. 2015;6:171.
3. Jakobsson Larsson B, Nordin K, Nygren I. Coping with amyotrophic lateral sclerosis; from diagnosis and during disease progression. *J Neurol Sci*. 2016;361:235-42.
4. Jakobsson Larsson B, Nordin K, Askmark H, Nygren I. Coping strategies among patients with newly diagnosed amyotrophic lateral sclerosis. *J Clin Nurs*. 2014;23(21-22):3148-55.
5. Leigh N, Simpson J, Eccles FJR. Does a lack of social support and perceived stigma influence the relationship between motor neurone disease-related stress and psychological distress? *Br J Health Psychol*. 2021;26(2):289-306.
6. Wei Q, Chen X, Cao B, Ou R, Zhao B, Wu Y, et al. Associations between neuropsychiatric symptoms and cognition in Chinese patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2016;17(5-6):358-65.
7. Sandstedt P, Littorin S, Johansson S, Gottberg K, Ytterberg C, Kierkegaard M. Disability and Contextual Factors in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis - A Three-Year Observational Study. *J Neuromuscul Dis*. 2018;5(4):439-49.
8. Chio A, Canosa A, Calvo A, Moglia C, Cicolin A, Mora G. Developments in the assessment of non-motor disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2021;21(12):1419-40.
9. Young CA, Ealing J, McDermott C, Williams T, Al-Chalabi A, Majeed T, et al. The relationships between symptoms, disability, perceived health and quality of life in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2019;20(5-6):317-27.
10. Felgoise SH, Zaccheo V, Duff J, Simmons Z. Verbal communication impacts quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2016;17(3-4):179-83.
11. Brownlee A, Bruening L. Methods of Communication at End of Life for the Person With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Topics in Language Disorders*. 2012;32:168-85.
12. Oberstadt MCF, Esser P, Classen J, Mehnert A. Alleviation of Psychological Distress and the Improvement of Quality of Life in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis: Adaptation of a Short-Term Psychotherapeutic Intervention. *Front Neurol*. 2018;9:231.

13. Ferrari R, Kapogiannis D, Huey ED, Momeni P. FTD and ALS: a tale of two diseases. *Curr Alzheimer Res.* 2011;8(3):273-94.
14. Jaafar N, Malek E, Ismail H, Salameh J. Nonmotor Symptoms in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Their Correlation With Disease Progression. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2021;23(1):1-6.
15. Leszko M, Iwanski R, Jarzebinska A. The Relationship Between Personality Traits and Coping Styles Among First-Time and Recurrent Prisoners in Poland. *Front Psychol.* 2019;10:2969.
16. Algorani EB, Gupta V. Coping Mechanisms. 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32644457>.
17. Kurt A, Nijboer F, Matuz T, Kubler A. Depression and anxiety in individuals with amyotrophic lateral sclerosis: epidemiology and management. *CNS Drugs.* 2007;21(4):279-91.
18. Uhlenbusch N, Lowe B, Harter M, Schramm C, Weiler-Normann C, Depping MK. Depression and anxiety in patients with different rare chronic diseases: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2019;14(2):e0211343.
19. Grabler MR, Weyen U, Juckel G, Tegenthoff M, Mavrogiorgou-Juckel P. Death Anxiety and Depression in Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients and Their Primary Caregivers. *Front Neurol.* 2018;9:1035.
20. Ozanne AO, Graneheim UH, Strang S. Finding meaning despite anxiety over life and death in amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Clin Nurs.* 2013;22(15-16):2141-9.
21. Vignola A, Guzzo A, Calvo A, Moglia C, Pessia A, Cavallo E, et al. Anxiety undermines quality of life in ALS patients and caregivers. *Eur J Neurol.* 2008;15(11):1231-6.
22. Eljas Ahlberg E, Axelsson B. End-of-life care in amyotrophic lateral sclerosis: A comparative registry study. *Acta Neurol Scand.* 2021;143(5):481-8.
23. Ozanne A, Sawatzky R, Hakanson C, Alvariza A, Furst CJ, Arestedt K, et al. Symptom relief during last week of life in neurological diseases. *Brain Behav.* 2019;9(8):e01348.
24. Prado LGR, Bicalho ICS, Vidigal-Lopes M, Prado VGR, Gomez RS, de Souza LC, 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.
25. Cui F, Zhu W, Zhou Z, Ren Y, Li Y, Li M, 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;11:2847-54.
26. Wicks P, Abrahams S, Masi D, Hejda-Forde S, Leigh PN, Goldstein LH. Prevalence of depression in a 12-month consecutive sample of patients with ALS. *Eur J Neurol.* 2007;14(9):993-1001.

27. Karam CY, Paganoni S, Joyce N, Carter GT, Bedlack R. Palliative Care Issues in Amyotrophic Lateral Sclerosis: An Evidenced-Based Review. *Am J Hosp Palliat Care*. 2016;33(1):84-92.
28. Carvalho TL, de Almeida LM, Lorega CM, Barata MF, Ferreira ML, de Brito-Marques PR, et al. Depression and anxiety in individuals with amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Trends Psychiatry Psychother*. 2016;38(1):1-5.
29. Hurtig RR, Alper RM, Bryant KNT, Davidson KR, Bilskemper C. Improving Patient Safety and Patient-Provider Communication. *Perspect ASHA Spec Interest Groups*. 2019;4(5):1017-27.
30. Szumilas M. Explaining odds ratios. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;19(3):227-9.
31. Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation Coefficients: Appropriate Use and Interpretation. *Anesth Analg*. 2018;126(5):1763-8.
32. Akoglu H. User's guide to correlation coefficients. *Turk J Emerg Med*. 2018;18(3):91-3.
33. Alexopoulos EC. Introduction to multivariate regression analysis. *Hippokratia*. 2010;14(Suppl 1):23-8.
34. von Davier M. Rasch Analysis. In: Michalos AC, editor. *Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research*. Dordrecht: Springer Netherlands; 2014. p. 5393-6.
35. Rochon J, Gondan M, Kieser M. To test or not to test: Preliminary assessment of normality when comparing two independent samples. *BMC Med Res Methodol*. 2012;12:81.
36. Hess AS, Hess JR. Understanding tests of the association of categorical variables: the Pearson chi-square test and Fisher's exact test. *Transfusion*. 2017;57(4):877-9.
37. Masrori P, Van Damme P. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. *Eur J Neurol*. 2020;27(10):1918-29.
38. Brotman RG, Moreno-Escobar MC, Joseph J, Pawar G. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2022.
39. Jones AR, Jivraj N, Balendra R, Murphy C, Kelly J, Thornhill M, et al. Health utility decreases with increasing clinical stage in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2014;15(3-4):285-91.
40. Zucchi E, Ticozzi N, Mandrioli J. Psychiatric Symptoms in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Beyond a Motor Neuron Disorder. *Front Neurosci*. 2019;13:175.
41. Wijesekera LC, Leigh PN. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:3.



42. Zarotti N, Mayberry E, Ovaska-Stafford N, Eccles F, Simpson J. Psychological interventions for people with motor neuron disease: a scoping review. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2021;22(1-2):1-11.
43. Balendra R, Al Khleifat A, Fang T, Al-Chalabi A. A standard operating procedure for King's ALS clinical staging. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2019;20(3-4):159-64.
44. Simmons Z. Patient-Perceived Outcomes and Quality of Life in ALS. *Neurotherapeutics.* 2015;12(2):394-402.
45. Craske MG, Rauch SL, Ursano R, Prenoveau J, Pine DS, Zinbarg RE. What is an anxiety disorder? *Depress Anxiety.* 2009;26(12):1066-85.
46. Galin S, Heruti I, Barak N, Gotkine M. Hope and self-efficacy are associated with better satisfaction with life in people with ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2018;19(7-8):611-8.
47. Montel S, Albertini L, Desnuelle C, Spitz E. Evolution of quality of life, mental health, and coping strategies in amyotrophic lateral sclerosis: a pilot study. *J Palliat Med.* 2012;15(11):1181-4.
48. Galvez-Jimenez N. Symptom-based management of amyotrophic lateral sclerosis. In: Jeremy M Shefner SRM, editor. *UpToDate* 2022.
49. Neudert C, Oliver D, Wasner M, Borasio GD. The course of the terminal phase in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol.* 2001;248(7):612-6.
50. Whitehead B, O'Brien MR, Jack BA, Mitchell D. Experiences of dying, death and bereavement in motor neurone disease: a qualitative study. *Palliat Med.* 2012;26(4):368-78.
51. Munir S, Takov V. Generalized Anxiety Disorder. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.

52. Morelot-Panzini C, Perez T, Sedkaoui K, de Bock E, Aguilaniu B, Devillier P, et al. The multidimensional nature of dyspnoea in amyotrophic lateral sclerosis patients with chronic respiratory failure: Air hunger, anxiety and fear. *Respir Med.* 2018;145:1-7.
53. Haraldstad K, Wahl A, Andenaes R, Andersen JR, Andersen MH, Beisland E, et al. A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. *Qual Life Res.* 2019;28(10):2641-50.
54. Peseschkian T, Cordts I, Gunther R, Stolte B, Zeller D, Schroter C, et al. A Nation-Wide, Multi-Center Study on the Quality of Life of ALS Patients in Germany. *Brain Sci.* 2021;11(3).
55. Davis MP, Hui D. Quality of Life in Palliative Care. *Expert Rev Qual Life Cancer Care.* 2017;2(6):293-302.

56. Schluter DK, Tennant A, Mills R, Diggle PJ, Young CA. Risk factors for social withdrawal in amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2018;19(7-8):591-8.
57. Saeed F, Mihan R, Mousavi SZ, Reniers RL, Bateni FS, Alikhani R, et al. A Narrative Review of Stigma Related to Infectious Disease Outbreaks: What Can Be Learned in the Face of the Covid-19 Pandemic? *Frontiers in Psychiatry.* 2020;11.
58. Kane JC, Elafros MA, Murray SM, Mitchell EMH, Augustinavicius JL, Causevic S, et al. A scoping review of health-related stigma outcomes for high-burden diseases in low- and middle-income countries. *BMC Med.* 2019;17(1):17.
59. Rosa T, Scorza FA. Stigma in Parkinson's disease: Placing it outside the body. *Clinics (Sao Paulo).* 2022;77:100008.
60. Koschorke M, Evans-Lacko S, Sartorius N, Thornicroft G. Stigma in Different Cultures. In: Gaebel W, Rössler W, Sartorius N, editors. *The Stigma of Mental Illness - End of the Story?* Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 67-82.
61. Stern AF. The hospital anxiety and depression scale. *Occup Med (Lond).* 2014;64(5):393-4.
62. Endler NS, Kocovski NL. State and trait anxiety revisited. *J Anxiety Disord.* 2001;15(3):231-45.
63. Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, de Carvalho M, Chio A, Van Damme P, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2012;19(3):360-75.
64. Pagnini F, Phillips D, Bosma CM, Reece A, Langer E. Mindfulness, physical impairment and psychological well-being in people with amyotrophic lateral sclerosis. *Psychol Health.* 2015;30(5):503-17.
65. Pagnini F, Marconi A, Tagliaferri A, Manzoni GM, Gatto R, Fabiani V, et al. Meditation training for people with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized clinical trial. *Eur J Neurol.* 2017;24(4):578-86.
66. Chand SP, Kuckel DP, Huecker MR. *Cognitive Behavior Therapy.* StatPearls. Treasure Island (FL)2021.
67. Diaz JL, Sancho J, Barreto P, Banuls P, Renovell M, Servera E. Effect of a short-term psychological intervention on the anxiety and depression of amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Health Psychol.* 2016;21(7):1426-35.
68. Xiao Y, Watson M. Guidance on Conducting a Systematic Literature Review. *Journal of Planning Education and Research.* 2019;39(1):93-112.
69. Khan KS, Kunz R, Kleijnen J, Antes G. Five steps to conducting a systematic review. *J R Soc Med.* 2003;96(3):118-21.

70. Serdar CC, Cihan M, Yucel D, Serdar MA. Sample size, power and effect size revisited: simplified and practical approaches in pre-clinical, clinical and laboratory studies. *Biochem Med (Zagreb)*. 2021;31(1):010502.
71. Goldet G, Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *J Evid Based Med*. 2013;6(1):50-4.
72. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence--study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):407-15.
73. Gibbons CJ, Thornton EW, Ealing J, Shaw PJ, Talbot K, Tennant A, et al. Assessing social isolation in motor neurone disease: a Rasch analysis of the MND Social Withdrawal Scale. *J Neurol Sci*. 2013;334(1-2):112-8.
74. Stephens HE, Lehman E, Raheja D, Yang C, Walsh S, Simmons Z. The role of mental health and self-efficacy in the pain experience of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2016;17(3-4):206-12.
75. Watanabe Y, Raaphorst J, Izumi Y, Yoshino H, Ito S, Adachi T, et al. Cognitive and behavioral status in Japanese ALS patients: a multicenter study. *J Neurol*. 2020;267(5):1321-30.
76. Panda S, Gourie-Devi M, Sharma A. Sleep disorders in amyotrophic lateral sclerosis: A questionnaire-based study from India. *Neurol India*. 2018;66(3):700-8.
77. Gibbons C, Thornton E, Ealing J, Shaw P, Talbot K, Tennant A, et al. The impact of fatigue and psychosocial variables on quality of life for patients with motor neuron disease. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2013;14(7-8):537-45.
78. Wang Y, Ye S, Chen L, Tang L, Fan D. Loss of appetite in patients with amyotrophic lateral sclerosis is associated with weight loss and anxiety/depression. *Sci Rep*. 2021;11(1):9119.
79. Edge R, Mills R, Tennant A, Diggle PJ, Young CA, group TOs. 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):607-15.
80. Lopes LCG, Galhardoni R, Silva V, Jorge FMH, Yeng LT, Callegaro D, et al. Beyond weakness: Characterization of pain, sensory profile and conditioned pain modulation in patients with motor neuron disease: A controlled study. *Eur J Pain*. 2018;22(1):72-83.
81. Moisset X, Cornut-Chauvinc C, Clavelou P, Pereira B, Dallel R, Guy N. Is there pain with neuropathic characteristics in patients with amyotrophic lateral sclerosis? A cross-sectional study. *Palliat Med*. 2016;30(5):486-94.
82. Olsson AG, Markhede I, Strang S, Persson LI. Differences in quality of life modalities give rise to needs of individual support in patients with ALS and their next of kin. *Palliat Support Care*. 2010;8(1):75-82.

83. Jakobsson Larsson B, Ozanne AG, Nordin K, Nygren I. A prospective study of quality of life in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Acta Neurol Scand.* 2017;136(6):631-8.
84. Stutzki R, Weber M, Reiter-Theil S, Simmen U, Borasio GD, Jox RJ. Attitudes towards hastened death in ALS: a prospective study of patients and family caregivers. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2014;15(1-2):68-76.
85. Chen D, Guo X, Zheng Z, Wei Q, Song W, Cao B, et al. Depression and anxiety in amyotrophic lateral sclerosis: correlations between the distress of patients and caregivers. *Muscle Nerve.* 2015;51(3):353-7.
86. Woodhead EL, Cronkite RC, Moos RH, Timko C. Coping strategies predictive of adverse outcomes among community adults. *J Clin Psychol.* 2014;70(12):1183-95.
87. Matuz T, Birbaumer N, Hautzinger M, Kubler A. Coping with amyotrophic lateral sclerosis: an integrative view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81(8):893-8.
88. Lebel S, Mutsaers B, Tomei C, Leclair CS, Jones G, Petricone-Westwood D, et al. Health anxiety and illness-related fears across diverse chronic illnesses: A systematic review on conceptualization, measurement, prevalence, course, and correlates. *PLoS One.* 2020;15(7):e0234124.
89. Gruis KL, Wren PA, Huggins JE. Amyotrophic lateral sclerosis patients' self-reported satisfaction with assistive technology. *Muscle Nerve.* 2011;43(5):643-7.
90. Alonso J, Buron A, Bruffaerts R, He Y, Posada-Villa J, Lepine JP, et al. Association of perceived stigma and mood and anxiety disorders: results from the World Mental Health Surveys. *Acta Psychiatr Scand.* 2008;118(4):305-14.
91. Nyblade L, Stockton MA, Giger K, Bond V, Ekstrand ML, Lean RM, et al. Stigma in health facilities: why it matters and how we can change it. *BMC Med.* 2019;17(1):25.
92. Salthouse TA. When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiol Aging.* 2009;30(4):507-14.
93. Phukan J, Elamin M, Bede P, Jordan N, Gallagher L, Byrne S, et al. The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(1):102-8.
94. Zahodne LB, Stern Y, Manly JJ. Differing effects of education on cognitive decline in diverse elders with low versus high educational attainment. *Neuropsychology.* 2015;29(4):649-57.
95. Bahrami F, Yousefi N. Females are more anxious than males: a metacognitive perspective. *Iran J Psychiatry Behav Sci.* 2011;5(2):83-90.
96. Michaelides A, Zis P. Depression, anxiety and acute pain: links and management challenges. *Postgrad Med.* 2019;131(7):438-44.

97. Starr LR, Stroud CB, Li YI. Predicting the transition from anxiety to depressive symptoms in early adolescence: Negative anxiety response style as a moderator of sequential comorbidity. *J Affect Disord.* 2016;190:757-63.
98. Boentert M. Sleep disturbances in patients with amyotrophic lateral sclerosis: current perspectives. *Nat Sci Sleep.* 2019;11:97-111.
99. Santa Cecilia Silva AA, Lopes T, Teixeira KR, Mendes JA, de Souza Borba ME, Mota MC, et al. The association between anxiety, hunger, the enjoyment of eating foods and the satiety after food intake in individuals working a night shift compared with after taking a nocturnal sleep: A prospective and observational study. *Appetite.* 2017;108:255-62.
100. Anagha K, Shihabudheen P, Uvais NA. Side Effect Profiles of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: A Cross-Sectional Study in a Naturalistic Setting. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2021;23(4).
101. Huang H, Wang F, Chen Y, Kong S, Huang Q, Lyu D, et al. Difference in the regulation of biological rhythm symptoms of Major depressive disorder between escitalopram and mirtazapine. *J Affect Disord.* 2022;296:258-64.
102. Woo AK. Depression and Anxiety in Pain. *Rev Pain.* 2010;4(1):8-12.
103. Chiò A, Mora G, Lauria G. Pain in amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet Neurology.* 2017;16(2):144-57.
104. Handy CR, Krudy C, Boulis N, Federici T. Pain in amyotrophic lateral sclerosis: a neglected aspect of disease. *Neurol Res Int.* 2011;2011:403808.
105. Lou JS, Reeves A, Benice T, Sexton G. Fatigue and depression are associated with poor quality of life in ALS. *Neurology.* 2003;60(1):122-3.
106. Pizzimenti A, Aragona M, Onesti E, Inghilleri M. Depression, pain and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a cross-sectional study. *Funct Neurol.* 2013;28(2):115-9.
107. Wei QQ, Hou Y, Chen Y, Ou R, Cao B, Zhang L, et al. Health-related quality of life in amyotrophic lateral sclerosis using EQ-5D-5L. *Health Qual Life Outcomes.* 2021;19(1):181.
108. Chio A, Gauthier A, Montuschi A, Calvo A, Di Vito N, Ghiglione P, et al. A cross sectional study on determinants of quality of life in ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(11):1597-601.
109. Prell T, Steinbach R, Witte OW, Grosskreutz J. Poor emotional well-being is associated with rapid progression in amyotrophic lateral sclerosis. *eNeurologicalSci.* 2019;16:100198.
110. Amtmann D, Askew RL, Kim J, Chung H, Ehde DM, Bombardier CH, et al. Pain affects depression through anxiety, fatigue, and sleep in multiple sclerosis. *Rehabil Psychol.* 2015;60(1):81-90.

111. Wang X, Cheng Z. Cross-Sectional Studies: Strengths, Weaknesses, and Recommendations. *Chest*. 2020;158(1S):S65-S71.
112. Rutkove SB, Narayanaswami P, Berisha V, Liss J, Hahn S, Shelton K, et al. Improved ALS clinical trials through frequent at-home self-assessment: a proof of concept study. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(7):1148-57.
113. Jung K, Im MH, Hwang JM, Oh AY, Park MS, Jeong WJ, et al. Reliability and validity of Korean version of modified: Yale preoperative anxiety scale. *Ann Surg Treat Res*. 2016;90(1):43-8.
114. Helse Stavanger. HAD 2022 [Available from: <https://helse-stavanger.no/seksjon/NKB/Documents/Kartleggings skjema/HAD.pdf>].

# 7 Vedlegg

## 7.1 Vedlegg A - Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Figuren under viser delen av Hospital Anxiety and Depression scale (HADS) som kartlegger angst. Figuren er oversatt på norsk av Helse Stavanger (114).

<b>1. Jeg føler meg nervøs og urolig</b> <input type="checkbox"/> 3 -Mesteparten av tiden <input type="checkbox"/> 2 -Mye av tiden <input type="checkbox"/> 1 -Fra tid til annen <input type="checkbox"/> 0 -Ikke i det hele tatt	<b>4. Jeg kan le og se det morsomme i situasjoner</b> <input type="checkbox"/> 0 -Like mye nå som før <input type="checkbox"/> 1 -Ikke like mye nå som før <input type="checkbox"/> 2 -Avgjort ikke som før <input type="checkbox"/> 3 -Ikke i det hele tatt	<b>7. Jeg kan sitte i fred og ro og kjenne meg avslappet</b> <input type="checkbox"/> 0 -Ja, helt klart <input type="checkbox"/> 1 -Vanligvis <input type="checkbox"/> 2 -Ikke så ofte <input type="checkbox"/> 3 -Ikke i det hele tatt	<b>12. Jeg ser med glede frem til hendelser og ting</b> <input type="checkbox"/> 0 -Like mye som før <input type="checkbox"/> 1 -Heller mindre enn før <input type="checkbox"/> 2 -Avgjort mindre enn før <input type="checkbox"/> 3 -Nesten ikke i det hele tatt
<b>2. Jeg gleder meg fortsatt over tingene slik jeg pleide før</b> <input type="checkbox"/> 0 -Avgjort like mye <input type="checkbox"/> 1 -Ikke fullt så mye <input type="checkbox"/> 2 -Bare lite grann <input type="checkbox"/> 3 -Ikke i det hele tatt	<b>5. Jeg har hodet fullt av bekymringer</b> <input type="checkbox"/> 3 -Veldig ofte <input type="checkbox"/> 2 -Ganske ofte <input type="checkbox"/> 1 -Av og til <input type="checkbox"/> 0 -En gang i blant	<b>8. Jeg føler meg som om alt går langsommere</b> <input type="checkbox"/> 3 -Nesten hele tiden <input type="checkbox"/> 2 -Svært ofte <input type="checkbox"/> 1 -Fra tid til annen <input type="checkbox"/> 0 -Ikke i det hele tatt	<b>13. Jeg kan plutselig få en følelse av panikk</b> <input type="checkbox"/> 3 -Uten tvil svært ofte <input type="checkbox"/> 2 -Ganske ofte <input type="checkbox"/> 1 -Ikke så veldig ofte <input type="checkbox"/> 0 -Ikke i det hele tatt
<b>3. Jeg har en urofølelse som om noe forferdelig vil skje</b> <input type="checkbox"/> 3 -Ja, og noe svært ille <input type="checkbox"/> 2 -Ja, ikke så veldig ille <input type="checkbox"/> 1 -Litt, bekymrer meg lite <input type="checkbox"/> 0 -Ikke i det hele tatt	<b>6. Jeg er i godt humør</b> <input type="checkbox"/> 3 -Aldri <input type="checkbox"/> 2 -Noen ganger <input type="checkbox"/> 1 -Ganske ofte <input type="checkbox"/> 0 -For det meste	<b>9. Jeg føler meg urolig som om jeg har sommerfugler i magen</b> <input type="checkbox"/> 0 -Ikke i det hele tatt <input type="checkbox"/> 1 -Fra tid til annen <input type="checkbox"/> 2 -Ganske ofte <input type="checkbox"/> 3 -Svært ofte	<b>14. Jeg kan glede meg over gode bøker, radio og TV</b> <input type="checkbox"/> 0 -Ofte <input type="checkbox"/> 1 -Fra tid til annen <input type="checkbox"/> 2 -Ikke så ofte <input type="checkbox"/> 3 -Svært sjelden
<b>10. Jeg bryr meg ikke lenger om hvordan jeg ser ut</b> <input type="checkbox"/> 3 -Ja, jeg har sluttet å bry meg <input type="checkbox"/> 2 -Ikke som jeg burde <input type="checkbox"/> 1 -Kan hende ikke nok <input type="checkbox"/> 0 -Bryr meg som før	<b>Takk for utfyllingen!</b>		
<b>11. Jeg er rastløs som om jeg stadig må være aktiv</b> <input type="checkbox"/> 3 -Uten tvil svært mye <input type="checkbox"/> 2 -Ganske mye <input type="checkbox"/> 1 -Ikke så veldig mye <input type="checkbox"/> 0 -Ikke i det hele tatt	<b>Sum A:</b> 1+3+5+7+9+11+13= _____		
	<b>Sum D:</b> 2+4+6+8+10+12+14= _____		
	<b>Sum A + D:</b> _____		

