

Su *C9orf72* geno mutacija susijusi frontotemporalinė demencija ir šoninė amiotrofinė sklerozė: klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga

Greta Pšemeneckienė, Justina Valinčiūtė, Miglė Viliušytė

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

Savalaikė neurodegeneracinių sutrikimų diferencinė diagnostika išlieka klinikinio iššūkiu. Kognityvinis profilis ir kiti klinikiniai simptomai dažnai yra nespecifiniai, persidengiantys, gali pasireikšti esant įvairioms patologijoms. Net ir pažangūs diagnostikos metodai (vaizdinimo ir smegenų skysčio biožymenys) kartais nėra pakankami, norint atskirti frontotemporalinę degeneraciją nuo Alzheimerio ligos. Genetinis konsultavimas ir ištyrimas įgyja vis didesnę reikšmę klinikinėje praktikoje, bet kol kas ribotas dėl kainos ir vėlyvų rezultatų. Pateikiamas klinikinis atvejis iliustruoja, kad tikslus klinikinių požymių ir simptomų apibūdinimas, anamnezės duomenų vertinimas, ligos eigos interpretavimas, kognityvinės ir neurologinės būklės stebėjimas, išlieka svarbia, gal net kertine neurodegeneracinių demencijų diagnostikos proceso dalimi.

Raktažodžiai: kognityvinis sutrikimas, diferencinė diagnostika, *C9orf72* geno mutacija

Įvadas

Kognityvinių funkcijų sutrikimų diagnostika ir gydymas, nepaisant gerėjančių diagnostikos galimybių Lietuvoje, išlieka dideliu iššūkiu. Teisingai įvardinti pirmieji ligos simptomai ir jų dinamika yra itin svarbūs savalaikiai diagnozei ir gydymui, siekiant ilgiau išsaugoti pažinimo funkcijas, savarankiškumą ir palengvinti nekognityvinius simptomus. Tačiau dažnai pacientai anksti nesikreipia į gydymo įstaigą, o ligai progresuojant patys nebesugeba įvardinti pasireiškiančių simptomų. Pacientų artimieji pagalbos ieško taip pat ne iš karto pastebėjus pirmuosius požymius, o dažniausiai tik tada, kai paciento kognityviniai ir elgesio pokyčiai pradeda kelti sunkumų. Kita vertus, diagnozės nustatymo procesas yra sudėtingas, ilgai užtrunka, o neretai galutinė diagnozė paaiškėja tik stebint pacientą keletą mėnesių ar net metų. Pastaraisiais metais sergamumas demencija sparčiai didėja dėl ilgėjančios gyvenimo trukmės. „Alzheimer Europe“ organizacija 2019 metais metraštyje

„Demencijos paplitimo Europoje vertinimas“ pateikė duomenis, kuriais remiantis, demencija sergančių asmenų skaičius iki 2050 metų padvigubės, lyginant su 2019 metais [1]. Tai skatina ieškoti naujų, paprastesnių, lengviau prieinamų ankstyvos pažinimo funkcijų sutrikimų diagnostikos galimybių bei kurti, plėtoti nacionalines demencijos valdymo strategijas, didinti visuomenės ir specialistų informuotumą apie demenciją. Nustatant ir gydant konkrečius pacientus – svarbiausia kritiškai ir kompleksiskai vertinti anamnezės duomenis, simptomų derinio, klinikinių požymių ir diagnostinių tyrimų rezultatų visumą, atsižvelgti į apibrėžtus diagnostikos kriterijus, stebėti, o atsiradus naujų duomenų, persvarstyti diagnozę dinamiškoje.

Pristatome Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikos (LSMUL KK) Neurologijos klinikoje tirtą ir stebėtą klinikinį atvejį, kuris atskleidžia įvairialypę frontotemporalinės demencijos (FTD) simptomatiką ir sudėtingą jos diferencinę diagnostiką bei praktiniame gydytojo neurologo darbe kylančius iššūkius.

1. Klinikinis atvejis

2021 m. pradžioje, 69-erių metų vyras, paragintas žmonos, atvyko gydytojo neurologo konsultacijai į LSMUL KK Nervų sistemos ligų ambulatorinį skyrių (NSLAS). Pats pacientas aiškių skundų nenurodė. Žmonos teigimu, paciento būklė blogėjo apie 6 mėnesius: suprastėjo atmintis (pamiršdavo raktus, palikdavo atsuktą vandenį), pritrūkdavo žodžių, nebemokėjo naudotis televizoriaus pulteliu, painio-davo datas, sutriko koordinacija, erdvės suvokimas, atstumo vertinimas (pacientas nebesugebėjo įvažiuoti į garažą), tapo piktesnis, pasidarė sunku įvertinti savo galimybes, rizikas (pėsčiomis išėjo pas draugą, gyvenantį už 8 kilometrų). Žmona akcentavo, jog pakito vyro charakteris, jo valgymo, higienos įpročiai, buityje tapo mažiau savarankiškas. Elgesio pokyčiai paryškėdavo vakare. Tuo metu pacientas vartojo ginkmedžio preparatus ir Pramiracetamą. Pacientas sirgo 2 tipo cukriniu diabetu, buvo patyręs miokardo infarktą. Neuroinfekcijų, galvos smegenų traumų, psichikos sutrikimų anamnezėje nebuvo. Paciento išsismokslinimas 8 metai, dirbo darbų vadovu. Vyro pusbrolis iš mamos pusės sirgo Alzheimerio liga (AL).

Neurologinio ištyrimo metu stebėta skurdi kalba, pacientas sunkiai fiksavo žvilgsnį, ne visus paliepiamus iš karto suprasedavo, kitos židininės neurologinės simptomatikos ar ekstrapiramidinių simptomų nerasta. Pacientas konsultuotas gydytojo psichiatro. Apžiūros metu pacientas sąmoningas, teisingai orientuotas savyje, dalinai vietoje ir laike. Prasmingam verbaliniam kontaktui prieinamas, ne į visus klausimus atsakydavo teisingai, dažnai klausimus reikėdavo pakartoti, suprastinti. Pokalbio metu pacientas buvo kiek įsitempęs. Nuotaika eutimiška, emocijos stokojo adekvatumo. Mąstymas buvo sulėtėjęs, susilpnėjusi dėmesio koncentracija, atmintis. Kritika būklės atžvilgiu formalė. Psichologinis pažinimo funkcijų vertinimas specializuotais testais nurodė sumažėjusią darbinės atminties apimtį, sutrikusį įsiminimo procesą ir perkėlimą į ilgalaikę atmintį (MMSE

(angl. *Mini-Mental State Examination*) – 21 balas, Blessed'ο demencijos skalės įvertis – 9 balai). Būklė vertinta kaip lengvo laipsnio demencijos sindromas. Psichikos ir elgesio simptomams koreguoti paskirtas medikamentinis gydymas Tiapridu. Išplėstinio vykdomųjų funkcijų, kalbos sklandumo, ir kitų kaktinių funkcijų neuropsichologinio vertinimo tuo metu nebuvo galimybių atlikti.

Laboratoriniuose periferinio kraujo tyrimuose reikšmingų pakitimų nerasta, lėtinės infekcijos buvo ekskliuduotos. Kaklo kraujagyslių ultragarsiniame tyrime rasti vidutiniškai išreikšti aterosklerotiniai pakitimai be hemodinamiškai reikšmingų stenozių. Galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrime, buvo aprašoma arachnoidinė cista dešinėje kaktinėje-smilkininėje srityje, kaktinių-smilkininių skilčių hipoplazija / atrofija, asimetrinė komunikuojanti hidrocefalija (vandenė), hipokampo galvų asimetrinė atrofija, bei galima taškinė kavernoma dešinėje momeninėje skiltyje. Antikūnų prieš antigenus susijusius su paraneoplastiniais neurologiniais sindromais kraujo serume neaptikta. Nustatytas ApoE ε2/4 genotipas. Diferencijuojant neurodegeneracines demencijos priežastis (Alzheimerio ligą su FTD), atliktas galvos smegenų pozitronų emisijos tomografijos (PET) tyrimas, tačiau duomenų už klasikinę AL nepakako, hipometabolizmo plotai priekinėse smegenų dalyse frontotemporaliai atitiko cistinio darinio bei hipoplastinius skilčių pokyčius.

Ištyrimas buvo atliekamas ambulatorine tvarka, užtruko apie 3 mėnesius. Atvykus pakartotiniam vizitui, žmona nurodė blogėjančią paciento būklę: ryškėjo atminties sutrikimas, pacientas nebemokėjo naudotis anksčiau valdytais įrankiais, ypač progresavo elgesio pokyčiai – greitai supykdamas, tapdamas agresyvus bent vieną kartą per savaitę, nebemokėjo valgyti (susikimšdavo du kiaušinius į burną ir nekramtydavo), nesugebėdavo įvardinti objektų, nesuprasdavo sąvokų. Pats pacientas vėl nusiskundimų sveikata neturėjo, nesutiko su žmonos pateikta informacija. Kadangi pacientas gyveno kitame šalies regione, juosmeninės punkcijos atlikimui ir smegenų skysčio tyrimui, buvo hospitalizuotas į Neurologijos skyrių planine tvarka. Citologinis ir biocheminis smegenų skysčio tyrimas buvo nepatologinis. Paimti mėginiai AL biožymenų ištyrimui (amiloido beta ir Tau baltymo). Pažymėtina, kad stacionare pacientas tapo dezorientuotas, susirinko daiktus ir savavališkai pasišalino iš skyriaus. Iki kol bus gauti AL biožymenų rezultatai, pažinimo funkcijų palaišymui skirtas Donepezilis, tęstas Tiapridas psichiatrų rekomenduotomis dozėmis.

Praėjus 5 mėnesiams po pirmojo apsilankymo ir neuropsichologinio vertinimo, pacientas pakartotinai ambulatoriškai konsultuotas. Stebėtas spartus pažinimo funkcijų regresavimas, ryškus kasdieninių funkcijų sutrikimas (MMSE – 7 balai, Blessed'ο demencijos skalė – 23 balai). Taip pat, pakartotas galvos smegenų MRT tyrimas, kuriame stebima nepakitusi, lyginant su ankstesniu tyrimu, įgimta arachnoidinė cista ir saiki gretimų smegenų dalių hipoplazija. Be to, buvo matomi vidutiniškai išreikšti atrofiniai pakitimai, ryškesni kaktinėse skiltyse, dėl ko negalima buvo ekskliuduoti FTD. Tačiau išreikšta hipokampų atrofija neleido atmesti ir AL diagnozės. Smegenų skysčio AL biožymenų profilis buvo nevienareikšmis – Abeta42

koncentracija buvo sumažėjusi (teigiama) ir Abeta42 su Abeta40 santykis buvo teigiamas, pTau181 – reikšmingai nepakitęs, tTau – ribinis. Visa tai įvertinus, buvo suformuluota netipinės AL diagnozė, nuspręsta tirti ir kitus genetinius veiksnius. Dėl blogos vaisto tolerancijos, ažitacijos, spartaus pažinimo funkcijų blogėjimo, Donepezilis pakeistas į Memantiną. Miego indukcijai, nerimastingumo, elgesio kontrolei papildomai skirtas Kvetiapinas.

2021 metų pabaigoje, paciento būklė vis labiau blogėjo: tapo piktesnis, grąsino pasmaugti žmoną, nebekontroliuodavo šlapinimosi, nebesirūpindavo higiena, pats nebeprispausdavo, nesivalydavo dantų. Dažnai pritrūkdavo žodžių, nesugebėdavo atlikti kelių veiksmų sekos – supainiodavo drabužių eiga, nebemokėdavo persižegnoti. Atsirado didelis potraukis saldumynams, valgant prisikimšdavo pilną burną, nebegalėdavo sukramtyti, nuryti, reikėdavo prižiūrėti, kad neužspringtų. Žmona pastebėjo, jog miegant krutėdavo raumenys, nevalingai judindavo koją („žmogus miega, o raumenys kruta“). Apžiūros metu, pacientas neadekvačiai šypsojosi, kalboje pastebėta echolalijos komponentų, judesių perseveracija. Neurologinio ištyrimo metu stebėtos dauginės fascikuliacijos pečių juostos, krūtinės raumenyse, pacientas nevalingai krutino pėdas, kojų pirštus. Ekstrapiramidinės simptomatikos nebuvo. Pacientas blogai orientavosi laike bei erdvėje. Stebėtas apsunkintas instrukcijų vykdymas, ryškiai susilpnėjusi dėmesio koncentracija, sutrikę skaičiavimo, kopijavimo gebėjimai.

Galvojant apie frontotemporalinę demenciją su kartu esančia šonine amiotrofinė skleroze (ŠAS), atliktas elektroneuromiografijos tyrimas: n. medianus dextra juntamųjų ir motorinių skaidulų židininės demielinizacijos riešo tunelio srityje požymiai. Kitų tirtų periferinių nervų atsakai normos ribose. Tirtuose galūnių raumenyse registruotos pavienės fascikuliacijos be ūmios denervacijos simptomų. Pacientas konsultuotas gydytojo genetiko, nuspręsta ištyrinti dėl dažniausių su demencijomis susijusių genų mutacijų. Apmaudu, bet rezultatai gauti tik praėjus keletui mėnesių – naujos kartos sekoskaitos metodu („CeGaT“ Vokietija) nustatyta *C9orf72* geno c.-45+163G₄C₂ pasikartojanti seka. Tai leido patvirtinti galutinę klinikinę FTD + ŠAS diagnozę, tačiau paciento būklė jau buvo per sunki, kad galėtų atvykti ambulatorinei konsultacijai. Ligai progresuojant, pacientas mirė dėl tromboembolinių komplikacijų ir progresuojančio kvėpavimo funkcijos nepakankamumo 22 mėn. laikotarpiu nuo pradinio vizito dėl pažinimo funkcijų sutrikimo pas gydytoją neurologą.

2. Su *C9orf72* geno mutacija susijusi frontotemporalinė demencija ir šoninė amiotrofinė skleroze

Frontotemporalinė demencija yra reta demencijos forma, nulemta priekinių smilkininių bei kaktinių skilčių degeneracijos. Liga dažniausiai pasireiškia progresuojančiu elgesio, kalbos sutrikimu ir vykdomųjų funkcijų blogėjimu [2, 3].

Išskiriami keli pagrindiniai FTD klinikiniai variantai: elgesinis variantas, semantinė demencija bei pirminė progresuojanti afazija. Elgesinis tipas yra labiausiai paplitęs klinikinis variantas, kuriam būdingi elgesio ir asmenybės pokyčiai, pasireiškiantys jau ankstyvoje ligos stadijoje. Tokie pokyčiai gali pasireikšti apatija, empatijos stoka, impulsyvumu, sumažėjusiu nuovokumu. Dauguma pacientų patys nesuvokia savo elgesio pokyčių. Šiai ligai taip pat būdingi kliesdėsiai, haliucinacijos, psichozės ir nerimo epizodai [4, 5].

FTD dažnai pasireiškia kartu su motorinio neurono ligomis. Apie 15 proc. pacientų, sergančių frontotemporaline demencija, kartu pasireiškia ir šoninės amiotrofinės sklerozės simptomai, o iki 50 proc. ŠAS sergančių pacientų yra nustatomas įvairaus laipsnio pažinimo funkcijų sutrikimas [6]. Visame pasaulyje *C9orf72* geno mutacija yra siejama su FTD (ypač elgesinio varianto) ir ŠAS [7]. Šio geno pokyčiai yra paveldimi autosominiu dominantiniu būdu, sergant ŠAS ir FTD yra nustatoma daugybė pasikartojanti G_4C_2 seka [5, 7].

Su *C9orf72* geno mutacija susijusi FTD ir ŠAS gali pasireikšti bet kuriame amžiuje, dažniausiai – apie 50–60 metų [8]. Tokiu atveju, šoninės amiotrofinės sklerozės klinika neturi žymių skirtumų nuo klasikinio šios ligos varianto. Pastebima, jog sergant su *C9orf72* susijusia ŠAS, galūnėse pasireiškianti simptomatika (pvz.: raumenų silpnumas ir jų tonuso pokyčiai, spastiškumas, fascikuliacijos) yra dažnesnė nei bulbarinė simptomatika (įskaitant rijimą ir kalbą) (54 % > 39 %) [9]. Pažinimo ir elgesio sutrikimai yra dažnesni pacientams sergantiems ŠAS su nustatyta *C9orf72* geno mutacija nei klasikinėje, be šio geno, ligos formoje [10].

Diagnozės nustatymui svarbus ne tik neurologinis ištyrimas, neuropsichologinis paciento įvertinimas ir genetinis tyrimas, ieškant *C9orf72* geno bei jo pakartotinės sekos G_4C_2 skaičiaus, bet ir įvairūs vaizdiniai tyrimai. Esant *C9orf72*-FTD ligos formai, galvos smegenų MRT stebima atrofija yra išskirtinai simetriška ir generalizuota, bet išsivysto gana lėtai. Atrofija gali būti stebima kaktinės ir smilkininės sričių žievėje, taip pat gali apimti smegenėles, požievines struktūras (pvz.: gumburą) [7, 11]. PET tyrimo metu hipometabolizmo zonos sutampa su MRT metu nustatytomis atrofijos vietomis, tik svarbu pabrėžti, jog PET tyrimas gali nustatyti apie 10 metų anksčiau pakitimus nei atsiranda simptomatika [11].

FTD atvejais smegenų skystyje nustatomi patologiški TDP-43, Tau arba FET baltymų agregatai, o amiotrofinės šoninės sklerozės atvejais – TDP-43, superoksido dismutazė-1 (SOD1) arba FET baltymai. Nenormalūs TDP-43 agregatai nustatomi apie 50 proc. FTD atvejų ir iki 95 proc. ŠAS atvejų [12]. Taip pat, yra nustatyta, jog TDP-43 yra susijęs su *C9orf72* geno mutacija ir jos pakartotinės sekos išsiplėtimu tiek frontotemporalinės demencijos, tiek amiotrofinės šoninės sklerozės atvejais [13].

Su *C9orf72* geno mutacija susijusi FTD su ŠAS įprastai yra greitai progresuojančios neurodegeneracinės ligos, o išgyvenamumas nuo simptomų atsiradimo dažnai trunka tik keletą metų (vidutiniškai 6,4 metus) [14]. Šių pacientų gydymui ir ligos eigos sekimui reikalinga daugiadalykė komanda, kurią sudaro neurologas, specialiai apmokytos slaugytojos, pulmonologas, logopedas, kineziterapeutas,

ergoterapeutas, mitybos specialistas, psichologas, socialinis darbuotojas ir genetikos konsultantas [5]. Gydymas priklauso nuo pasireiškiančių klinikinių simptomų. Tačiau šiuo metu terapinės galimybės yra ribotos ir nėra gydymo, kuris iš esmės pakeistų *C9orf72* geno pokyčių sąlygotą ŠAS ar FTD eigą. Pagrindinis ŠAS gydymas yra riluzolu, o FTD – psichikos ir elgesio simptomus koreguojančiais vaistais [15]. 2017 metais JAV maisto ir vaistų administracija ŠAS sergantiems pacientams patvirtino laisvuosius radikalus naikinantį vaistą edaravoną [16]. Deja, nė vienas iš šių gydymo būdų nepagerina motorinių ar pažinimo funkcijos sutrikimų, tačiau riluzolas ir edaravonas gali šiek tiek sulėtinti ŠAS ligos progresavimą [15].

Išvados

Remiantis moksline literatūra yra žinoma, jog frontotemporalinė demencija ir šoninė amiotrofinė sklerozė neretai nustatomos kartu. Šis klinikinis atvejis atskleidžia, jog šių patologijų derinį nustatyti yra sudėtinga net ir pasitelkus modernius diagnostikos metodus, tenka diferencijuoti su kitomis neurodegeneracinėmis ligomis. Didelę reikšmę turi paciento ir jo artimųjų gebėjimas komunikuoti, teisingai nusakyti patiriamus simptomus ir sunkumus, gydytojų profesionalumas išklausiant esminius dalykus, ir laikas nuo pirmų simptomų atsiradimo, iki kol pacientai kreipiasi į diagnostikos ir gydymo centrą. Standartizuotas, vienodai interpretuojamas ir taikomas visoje Lietuvoje, ar net visame Baltijos šalių regione, diagnostikos ir gydymo protokolas būtų ypač vertingas neurodegeneracinių ligų priežiūros įrankis, o senstant visuomenėms tai turėtų tapti ir Sveikatos priežiūros sistemų prioritetu. Neurologinio ištyrimo kartojimas ir kognityvinių funkcijų dinamikos stebėjimas yra būtinas, siekiant suteikti įvairiapusę pagalbą ligai progresuojant. Nors nėra efektyvaus gydymo šiai ligai, tačiau svarbu kuo anksčiau nustatyti diagnozę, kad visomis priemonėmis priemonėmis galėtumėme kontroliuoti simptomus, išlaikyti paciento orumą ir užtikrinti gyvenimo kokybę.

LITERATŪROS ŠARŠAS

- [1] Comissão Europeia. Dementia in Europe Yearbook 2019: Estimating the prevalence of dementia in Europe. Alzheimer Europe. 2020: 108.
- [2] Hogan D. B., Jetté N., Fiest K. M., Roberts J. I., Pearson D., Smith E. E., et al. The Prevalence and Incidence of Frontotemporal Dementia: a Systematic Review. Canadian Journal of Neurological Sciences. 2016, Apr 1; 43 (Suppl 1): S96–109. DOI: 10.1017/cjn.2016.25
- [3] Warren J. D., Rohrer J. D., Rossor M. N. Frontotemporal dementia. BMJ. 2013, Aug 10; 347 (7920). DOI: 10.1136/bmj.f4827
- [4] Grossman M. Frontotemporal dementia: A review. Journal of the International Neuropsychological Society. 2002, May; 8 (4): 566–583. DOI: 10.1017/s1355617702814357

- [5] Gossye H., Engelborghs S., Van Broeckhoven C., Van Der Zee J. *C9orf72* Frontotemporal Dementia and/or Amyotrophic Lateral Sclerosis. GeneReviews®. 2020, Dec 17.
- [6] Ng A. S. L., Rademakers R., Miller B. L. Frontotemporal dementia: a bridge between dementia and neuromuscular disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2015, Mar 1; 1338 (1): 71. DOI: 10.1111/nyas.12638
- [7] Rohrer J. D., Isaacs A. M., Mizlienska S., Mead S., Lashley T., Wray S., et al. *C9orf72* expansions in frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurology*. 2015, Mar 1; 14 (3): 291–301. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70233-9
- [8] Van Mossevelde S., Van Der Zee J., Cruts M., Van Broeckhoven C. Relationship between *C9orf72* repeat size and clinical phenotype. *Curr Opin Genet Dev*. 2017, June 1; 44: 117–124. DOI: 10.1016/J.GDE.2017.02.008
- [9] Cammack A. J., Atassi N., Hyman T., Van Den Berg L. H., Harms M., Baloh R. H., et al. Prospective natural history study of *C9orf72* ALS clinical characteristics and biomarkers. *Neurology*. 2019, Oct 10; 93 (17): e1605. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008359
- [10] Montuschi A., Iazzolino B., Calvo A., Moglia C., Lopiano L., Restagno G., et al. Cognitive correlates in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study in Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015, Feb 1; 86 (2): 168–173. DOI: 10.1136/JNNP-2013-307223
- [11] Meeter L. H., Kaat L. D., Rohrer J. D., Van Swieten J. C. Imaging and fluid biomarkers in frontotemporal dementia. *Nat Rev Neurol*. 2017, June 16; 13 (7): 406–419. DOI: 10.1038/NRNEUROL.2017.75
- [12] Katzeff J. S., Bright F., Phan K., Kril J. J., Ittner L. M., Kassiou M., et al. Biomarker discovery and development for frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2022, May 1; 145 (5): 1598. DOI: 10.1093/BRAIN/AWAC077
- [13] DeJesus-Hernandez M., Mackenzie I. R., Boeve B. F., Boxer A. L., Baker M., Rutherford N. J., et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in non-coding region of *c9orf72* causes chromosome 9p-linked frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. *Neuron*. 2011, Oct 10; 72 (2): 245. DOI: 10.1016/J.NEURON.2011.09.011
- [14] Moore K. M., Nicholas J., Grossman M., McMillan C. T., Irwin D. J., Massimo L., et al. Age at symptom onset and death and disease duration in genetic frontotemporal dementia: an international retrospective cohort study. *Lancet Neurology*. 2020, Feb 1; 19 (2): 145. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30394-1
- [15] Hautbergue G. M., Cleary J. D., Guo S., Ranum L. P. W. Therapeutic strategies for *C9orf72* amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Curr Opin Neurol*. 2021, Oct 10; 34 (5): 748. DOI:10.1097/WCO.0000000000000984
- [16] Abe K., Aoki M., Tsuji S., Itoyama Y., Sobue G., Togo M., et al. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurology*. 2017, July 1; 16 (7): 505–512. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30115-1