

Когнитивные нарушения при боковом амиотрофическом склерозе

Кутлубаев М.А.¹, Арепринцева Д.К.¹, Первушина Е.В.¹, Брылев Л.В.²

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

¹Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3; ²Россия, 115516, Москва, ул. Бакинская, 26

Когнитивные нарушения (КН) наблюдаются более чем у половины пациентов с боковым амиотрофическим склерозом (БАС), но редко достигают степени деменции. В настоящее время предложена классификация БАС в зависимости от наличия когнитивных и/или поведенческих нарушений. КН при БАС могут быть представлены нарушениями беглости речи, различными афатическими расстройствами, нарушениями регуляторных функций, социальных когнитивных функций и вербальной памяти. Для их диагностики наиболее чувствительны специальные шкалы, такие как Эдинбургская шкала скрининга когнитивных и поведенческих нарушений при БАС. КН при БАС оказывают негативное влияние на исход заболевания и качество жизни пациентов и их семей. Данная проблема требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз; когнитивные нарушения; деменция.

Контакты: Мансур Амирович Кутлубаев; mansur.kutlubaev@yahoo.com

Для ссылки: Кутлубаев МА, Арепринцева ДК, Первушина ЕВ, Брылев ЛВ. Когнитивные нарушения при боковом амиотрофическом склерозе. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(2):68–74. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-68-74

Cognitive disorders in amyotrophic lateral sclerosis

Kutlubaev M.A.¹, Areprintceva D.K.¹, Pervushina E.V.¹, Brylev L.V.²

¹Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa; ²V.M. Buyanov Moscow City Clinical Hospital, Moscow

¹3, Lenina St., Ufa 450008, Russia; ²26, Bakinskaya St., Moscow 115516, Russia

Cognitive disorders (CD) are observed in more than half of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS), but rarely reach the degree of dementia. Currently, a classification of ALS has been proposed depending on the presence of cognitive and/or behavioral disorders. CD in ALS can be represented by speech fluency disorders, various aphasic disorders, disorders of regulatory functions, social cognitive functions, and verbal memory. The most diagnostically sensitive are special scales, such as the Edinburgh Cognitive and Behavioral Impairment Screening Scale for ALS. CD in ALS have a negative impact on the outcome of the disease and the quality of life of patients and their families. This issue requires further study.

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis; cognitive impairment; dementia.

Contacts: Mansur Amirovich Kutlubaev; mansur.kutlubaev@yahoo.com

For reference: Kutlubaev MA, Areprintceva DK, Pervushina EV, Brylev LV. Cognitive disorders in amyotrophic lateral sclerosis. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2023;15(2):68–74. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-68-74

Боковой амиотрофический склероз (БАС) с момента его первого описания Ж.-М. Шарко в 1869 г. считался заболеванием, поражающим исключительно двигательную сферу [1]. Однако к началу 2000-х годов накопились данные исследований, указывающие на мультисистемность поражения нервной системы при этом заболевании [2, 3]. В частности, в клинической картине БАС важную роль могут играть когнитивные и поведенческие нарушения. Они наблюдаются не менее чем у половины пациентов, но степени деменции достигают лишь у 10–15% больных [1]. У части пациентов с БАС выявляются нейропсихиатрические нарушения, характерные для лобно-височной дегенерации (ЛВД). Поэтому в настоящее время БАС рассматривается не как исключительно нервно-мышечное заболевание, а как заболевание ЦНС, проявляющееся спектром расстройств (заболевания спектра БАС-ЛВД) —

от форм с чисто двигательной симптоматикой (классический БАС) до ЛВД с грубыми когнитивными и поведенческими нарушениями [1].

Цель данного обзора — анализ данных о когнитивных нарушениях (КН) у пациентов с БАС без деменции.

КН при БАС представлены в первую очередь регуляторными и речевыми нарушениями, которые нередко сочетаются с расстройствами поведения. Последние представлены в первую очередь апатией, реже — расторможенностью. Иногда при данном заболевании наблюдается стереотипное, компульсивное или персеверационное поведение [4]. Частота КН при БАС достаточно высока в разных регионах мира [1].

В 2017 г. были предложены пересмотренные критерии диагностики когнитивных и поведенческих нарушений при заболеваниях спектра БАС-ЛВД. В отличие от предыдущей

версии, в них выделены новые формы БАС, особое внимание уделено речевым нарушениям [5]:

- *БАС с КН* — характеризуется нарушением регуляторных/социальных когнитивных функций¹ ± речевые нарушения²;
- *БАС с поведенческими нарушениями* — характеризуется апатией с другими поведенческими нарушениями или без них либо наличием двух и более видов поведенческих и когнитивных нарушений, характерных для ЛВД³;
- *БАС с когнитивными и поведенческими нарушениями* характеризуется наличием признаков, характерных для вариантов с когнитивными и поведенческими нарушениями;
- *БАС с ЛВД* характеризуется прогрессирующими когнитивными и поведенческими нарушениями (по данным анамнеза или наблюдения) и наличием трех и более видов поведенческих и когнитивных нарушений, характерных для ЛВД;
- *БАС с сопутствующей деменцией* — это БАС с сопутствующей болезнью Альцгеймера или любой иной деменцией, чем ЛВД;
- *синдром напоминающий ЛВД с БАС*, — это заболевание, патоморфологическая картина которого соответствует ЛВД с характерными для БАС изменениями, однако клиническая картина не соответствует диагностическим критериям.

По данным метаанализа 44 исследований, проведенного E. Beeldman и соавт. [6], при БАС без явлений деменции чаще всего наблюдались нарушения беглости речи, различные афатические расстройства, нарушения регуляторных и социальных когнитивных функций, а также словесно-логической памяти. Развитие КН чаще наблюдается при БАС с преимущественным вовлечением верхнего мотонейрона и при классическом БАС по сравнению с формой с преимущественным вовлечением нижнего мотонейрона. При классическом БАС выраженность КН коррелирует с тяжестью неврологического дефицита в целом [7, 8].

Расстройства регуляторных функций являются одним из наиболее частых проявлений КН при БАС. Они проявляются нарушением процесса планирования, формирования оценочных суждений, переключения с одного задания на другое, персеверациями. Выраженность нарушения регуляторных функций коррелирует со степенью атрофии дорсолатеральной коры головного мозга. Первым признаком синдрома нарушения регуляторных функций (дизрегуляторного синдрома) у пациентов с БАС является снижение фонетической речевой активности (способности назвать определенное количество слов на одну букву за единицу времени). По мере прогрессирования заболевания присоединяются другие симптомы [9, 10]. Наиболее выраженное

¹Нарушения регуляторных функций включают в себя снижение фонетической активности или нарушения при выполнении двух различных тестов на дизрегуляторные нарушения (могут включать социальные КН).

²Нарушения при выполнении двух различных тестов, которые не могут быть объяснены снижением фонетической активности.

³Раннее появление расторможенности, апатии, утраты симпатии и эмпатии, раннее развитие стереотипного, персеверационного или компульсивного поведения, нарушение пищевых предпочтений/гиперорализма, когнитивный дефицит с выраженным нарушением регуляторных функций и относительной сохранностью памяти и зрительно-пространственных функций.

негативное влияние на когнитивную сферу пациента оказывают нарушения процессов, связанных с произвольным вниманием [10]. Нарушение регуляторных функций тесно связано с развитием поведенческих нарушений, например апатии [6].

Афатические нарушения при БАС в клинической практике бывает сложно дифференцировать со снижением беглости речи, которое больше связано с нарушением регуляторных функций [1]. По наблюдениям A. Ceslis и соавт. [11], нарушения спонтанной речевой продукции наблюдаются у 36% пациентов с БАС вне зависимости от его формы. Метаанализ 57 исследований показал, что речевые нарушения при БАС проявляются в виде нарушения подбора слов, синтаксической и грамматической обработки речи и произношения слов. В основе их развития лежит распространение дегенеративного процесса на заднюю, нижнюю лобную и верхнюю височную области [12]. Снижение речевой продукции может быть связано с явлениями дизартрии. Определенное влияние на выраженность речевых нарушений могут оказывать и такие частые нейропсихиатрические осложнения БАС, как апатия и депрессия [1].

Нарушение социальных когнитивных функций включает в себя снижение способности к пониманию психического состояния другого человека, расстройство аффективной эмпатии, социального восприятия и социального поведения. Способность понимать психическое состояние других людей (их убеждения, намерения, желания, эмоции) и использовать эти данные для понимания и прогнозирования их поведения часто обозначают как модель психического состояния человека, или «теорию разума» [13].

Способность распознавать психическое состояние других людей нередко нарушается при БАС [14]. В повседневной жизни эти нарушения проявляются снижением эмоционального контроля, нарушением восприятия эмоционального состояния других, например по выражению лица. Пациентам сложно ориентироваться в сложных социально-психологических ситуациях, что проявляется нарушениями при выполнении теста на распознавание бестактности в социальных ситуациях (*faux pas*) [13, 14]. Развитие нарушений социальных когнитивных функций затрудняет построение межличностных отношений, что, в свою очередь, усложняет уход за пациентами, приводит к конфликтам с родственниками и ухаживающими [14].

Нарушения эпизодической памяти при БАС, как правило, носят умеренный характер и больше связаны с расстройством процесса извлечения информации, чем ее хранения. Нарушения памяти при БАС могут быть обусловлены нарушением внимания за счет дизрегуляторного синдрома, однако имеющиеся данные указывают на возможность поражения височной доли при этом заболевании [1].

В экспериментальной модели БАС было показано, что у трансгенных мышей со сниженной экспрессией гена супероксиддисмутазы уже на пресимптомной стадии может наблюдаться повреждение ГАМК-ергической системы гиппокампа с развитием нарушения памяти и поведенческих коррелятов тревоги [15].

Нарушения памяти при БАС характеризуются стационарным течением и коррелируют с выраженностью атрофических изменений в структурах височных долей [16]. Однако в тех случаях, когда БАС сочетается с выраженными нарушениями памяти гиппокампального типа с нарушением

как процессов кодирования, так и извлечения информации, конфабуляциями, снижением обучаемости, речь идет о сочетании БАС с болезнью Альцгеймера. Для последнего также характерно развитие речевых нарушений по типу логического афазии, при которой наблюдается выраженное нарушение подбора слов [1].

Течение КН при БАС изучено недостаточно, а имеющиеся работы содержат противоречивые результаты. Традиционно считалось, что прогрессирование когнитивных и двигательных нарушений происходит синхронно [1]. Однако срезовые исследования в большинстве случаев не смогли продемонстрировать корреляции между выраженностью КН и стадией заболевания. В лонгитюдных исследованиях было показано, что когнитивный и двигательный дефицит может иметь различные темпы прогрессирования, что указывает на разную подверженность дегенеративному процессу различных отделов ЦНС при БАС [17]. Отмечено, что у пациентов, у которых КН наблюдались в дебюте болезни, в дальнейшем имело место прогрессирование нейропсихологических расстройств, в то же время, если в дебюте болезни КН не было, они реже появлялись впоследствии [17]. Наличие бульбарного синдрома, а также симметричное вовлечение конечностей при спинальном варианте дебюта заболевания являются предикторами более выраженного когнитивного дефицита при БАС [18].

Неоднозначна роль когнитивного резерва в развитии КН у пациентов с БАС [19, 20]. У пациентов с более его высокими значениями при БАС отмечались менее выраженные нарушения регуляторных и социальных когнитивных функций, а также названия. В то же время показатели беглости речи не были связаны с когнитивным резервом, а эпизодическая память была лучше у пациентов с более высоким когнитивным резервом при первой оценке, но через 16 мес она стала значимо хуже, чем у тех, у кого он был средним и низким. Исходя из этих данных можно сделать вывод о том, что когнитивный резерв оказывает различное влияние на определенные когнитивные функции, в одних случаях снижая выраженность их нарушений (регуляторные, социальные когнитивные функции), в других — отодвигая во времени момент их развития, но ускоряя последующие темпы прогрессирования (память) [19, 20].

На пресимптомной стадии у пациентов наблюдается снижение регуляторных функций (нарушение когнитивного торможения, фонетической активности), а также вербальной памяти и праксиса. На стадии развития моторных симптомов у пациентов также наблюдается нарушение регуляторных функций, они плохо выполняют тесты на время, демонстрируют снижение сложных видов внимания, а также расстройства речи. При этом зрительно-пространственные функции и вербальная память остаются относительно сохраненными [21, 22].

Механизмы развития КН при БАС разнообразны. В первую очередь снижение когнитивных функций связано с распространением дегенеративного процесса на структуры префронтальной коры и медиальной височной доли. Изменения головного мозга, регистрируемые при стандартной магнитно-резонансной томографии (МРТ), при этом минимальны [6]. S. Chenji и соавт. [23] продемонстрировали наличие признаков дегенерации мозолистого тела, поясной

извилины и верхнего продольного пучка у пациентов с БАС и КН по дизрегуляторному типу, по сравнению с пациентами с БАС без КН. У пациентов первой группы также были более выражены поражения белого вещества головного мозга.

Однако воксельная морфометрия головного мозга пациентов с БАС с когнитивными и поведенческими нарушениями показала значимое истончение серого вещества коры лобной, височной долей, островка, а также подкорковых структур, в частности хвостатого ядра и таламуса. В то же время у пациентов с исключительно моторными нарушениями наблюдалось только истончение моторной коры [24–26].

КН при БАС рассматриваются многими исследователями как «синдром разобщения». По данным МР-трактографии, у пациентов с БАС наблюдаются микроструктурные изменения белого вещества лобно-подкорковой области головного мозга, которые указывают на нарушение связей между различными отделами головного мозга и могут объяснить большинство КН [27].

По данным электроэнцефалографических исследований было показано, что у пациентов с БАС наблюдается разобщение как моторных, так и когнитивно-поведенческих нейронных сетей уже с ранних стадий заболевания. Это проявляется прогрессивным повышением активности нижней лобной и верхней височной извилин правого полушария головного мозга, в то время как изначально высокая активность моторной и префронтальной коры постепенно снижается. Активность левой дорсолатеральной префронтальной коры является предиктором когнитивных и поведенческих нарушений при БАС [28].

Метод функциональной МРТ (фМРТ) стал использоваться относительно недавно, и в единичных исследованиях было показано, что при БАС с КН наблюдается снижение активности нижней теменной доли и структур мозжечка [29]. Работы с использованием фМРТ в состоянии покоя показали, что нарушения коннектома мозга различаются у пациентов в зависимости от профиля КН и, вероятно, непосредственно связаны с их развитием [30]. Исследования с использованием метода позитронно-эмиссионной томографии головного мозга продемонстрировали, что нарушения модели психического связаны с гипометаболизмом в области верхней лобной извилины и добавочной моторной коры обоих полушарий [31].

Важная роль в развитии КН при БАС принадлежит молекулярно-генетическим механизмам. Описан ряд мутаций, которые предрасполагают к развитию БАС-ЛВД. К ним относится в первую очередь мутация в гене *C9ORF72*, в меньшей степени — мутации *CHCHD10*, *SQSTM1*, *TBK1*, *CCNF* и др. [32, 33]. Высока частота когнитивно-поведенческих нарушений и при классических формах БАС. Например, в исследовании E.D. Bella и соавт. [32] было показано, что у пациентов с БАС и мутацией в гене *SOD1* выше частота поведенческих нарушений, но ниже — КН по сравнению с пациентами с БАС без этой мутации.

Наиболее изученная из перечисленных — мутация в гене *C9ORF72*. Мутация в гене *C9ORF72* связана с гексануклеотидной экспансией GGGGCC в ее некодирующей области. В норме она содержит 5–10 повторов, в то время как при наличии мутации их число увеличивается в сотни раз [33].

Механизмы реализации биологических эффектов мутации в гене *C9ORF072* в настоящее время окончательно не выяснены. Первоначально предполагалось, что в основе развития БАС и ЛВД при данной мутации лежит дефицит белка, кодируемого данным геном. Однако эксперименты с мышами без гена *C9ORF072* не подтвердили данную гипотезу. Отсутствие гена не приводило к развитию поражения мотонейронов. Эти данные были подтверждены в экспериментах с нокдауном РНК у экспериментальных животных и в клеточных культурах.

Исходя из этого было предположено, что в основе патологического эффекта мутации в гене *C9ORF072* лежат токсические механизмы, связанные с транскрипцией РНК и синтезом белка. Они могут быть связаны с синтезом патологического белка, с нарушением процесса транскрипции РНК, а также образованием РНК-фокусов. РНК, содержащая гексануклеотидные повторы, посредством RAN-трансляции (от англ. repeat associated non-AUG translation) может приводить к синтезу патологического белка с дипептидными повторами, которые в виде включений обнаруживаются в ЦНС. Однако нарушению процесса транскрипции РНК посвящено лишь небольшое число исследований. Гексануклеотидная экспансия располагается в интроне между двумя экзонами — 1a и 1b. При наличии данной мутации возможна abortивная транскрипция, а также нарушение процесса сплайсинга интрона, содержащего экспансию [34].

Физико-химические свойства богатых гуанином полинуклеотидных последовательностей способствуют образованию G-квадруплексов — четырехцепочечной структуры РНК, которая может связываться с различными белками. РНК с гексануклеотидной экспансией формирует патологические включения, так называемые РНК-фокусы, которые могут вступать в патологические реакции (в том числе блокирующие) с различными РНК-связывающими белками и тем самым приводить к различным нарушениям синтеза РНК [34].

С патоморфологической точки зрения в основе развития большинства случаев БАС лежит отложение ДНК-связывающего белка TAR 43 (TDP-43) преимущественно в гиперфосфорилированной форме. Его находят в двигательных нейронах передних рогов спинного мозга и ствола, в моторной коре лобной доли, на более поздних стадиях болезни — в нейрональных структурах префронтальной коры, базальных ганглиев и височной доли [35, 36]. Реже при генетических формах заболеваний спектра БАС-ЛВД выявляются включения FUS и SOD1 [34].

Попытки выявить связь между биомаркерами прогрессирования БАС и развитием КН дали противоречивые результаты. Единичные исследования выявили связь между выраженностью КН и уровнем нейропептида Y и лептина [37]. В большинстве работ корреляции между показателями психометрических шкал и уровнем таких показателей, как легкие и тяжелые цепи нейрофиламентов в сыворотке и спинномозговой жидкости, мозговой нейротрофический фактор и др., выявлено не было [38, 39].

Дополнительный механизм развития КН на поздних стадиях БАС — гипоксия вследствие дыхательной недостаточности, что подтверждается результатами экспериментальных работ [40]. В метаанализе E. Beeldman и соавт. [6] была выявлена связь между нарушением респираторной

функции и снижением психомоторных реакций, отсроченным воспроизведением и показателем по Краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС). Точная роль гипоксии в развитии КН на поздних стадиях БАС в настоящее время не ясна, но потенциально такие нарушения могут быть скорректированы респираторной поддержкой.

Диагностика КН при БАС в первую очередь основана на использовании психометрических шкал. Однако не все шкалы подходят для оценки когнитивных функций при данном заболевании. В частности, использование популярной среди врачей КШОПС для выявления КН при БАС может быть недостаточно информативно. Результаты систематического обзора, проведенного T. Taule и соавт. [41], показали, что при оценке КН при БАС наилучшие психометрические свойства отмечались у Теста распознавания психического состояния по глазам, Адденброкского теста когнитивной оценки и Батарей тестов лобной дисфункции. Хорошие результаты были получены также при анализе результатов Эдинбургской шкалы скрининга когнитивных и поведенческих нарушений при БАС (ECAS) и Монреальской шкалы когнитивной оценки (MoCA). Из перечисленных инструментов некоторое преимущество выявлялось у Теста распознавания психического состояния по глазам, который используется для оценки социальных когнитивных функций, и скрининговой шкалы ECAS, так как эти психометрические инструменты изучались в группах пациентов с БАС.

Опросник ECAS является универсальным для оценки когнитивных функций при БАС, поскольку он может быть использован как у пациентов с двигательными нарушениями верхних конечностей, так и с нарушениями речи. Выполнение всех заданий шкалы занимает около 15 мин. Максимально возможное количество баллов, которое может набрать пациент, — 136 [42].

В шкале ECAS выделяют две части. В первой части исследуют коммуникативные навыки с помощью изучения вербальных функций. Оценивают такие показатели, как беглость речи, регуляторные функции, речевые навыки (называние, понимание). Проводят изучение памяти в виде оценки процессов непосредственного и отсроченного воспроизведения, узнавания, зрительно-пространственного восприятия, восприятия отношений. Вторая часть опросника включает вопросы для оценки разных аспектов поведения (собственно поведенческие нарушения, апатия [43], нарушение сопереживания, стереотипное поведение и выполнение ритуалов, изменение вкусовых предпочтений) и скрининг на наличие психоза. Она основывается на опросе родственников пациента и ухаживающих за ним, что позволяет оценить степень выраженности поведенческих нарушений. Максимальное количество баллов при опросе ухаживающих — 10 баллов, на наличие психоза — 3 балла. Важность привлечения родственников к оценке когнитивно-поведенческой сферы также обусловлена явлениями частичной анозогнозии, которая развивается у пациентов с БАС в отношении нарушения регуляторных функций и апатии [44]. ECAS переведен на целый ряд языков и валидизирован для использования при БАС и других заболеваниях нервной системы [45, 46].

У ECAS также имеются дополнительные варианты, которые могут использоваться при частом тестировании пациентов. Альтернативой ECAS может служить шкала БАС —

когнитивного и поведенческого скрининга (ALS-CBS) или шкала БАС-ЛВД-КОГ, однако ее психометрические свойства в настоящее время изучены недостаточно [47].

Нормативные показатели по шкале ECAS могут различаться в разных популяциях. В работе Канадского консорциума нейровизуализации БАС было показано, что применение британских нормативных показателей в североамериканской популяции может привести к искажению результатов исследования [48].

Для скрининга на КН у пациентов с БАС был предложен аудитивный тест на речевые и регуляторные нарушения (Convenient Auditory-Based Language and Executive function Test, CABLET), который, по предварительным данным, характеризуется хорошими психометрическими свойствами. Проведение этого теста занимает около 5 мин [49]. Другой потенциальный скрининговый инструмент для выявления когнитивного дефицита — тест на называние глаголов действия. Его результаты коррелируют с общим показателем по ECAS, а также показателями нарушений речи и регуляторных функций [50].

Влияние на исход болезни. Если влияние легких и умеренных КН на повседневную жизнь не столь значительна, то выраженные КН снижают продолжительность жизни пациентов с БАС и увеличивают нагрузку на ухаживающих. КН могут усложнять принятие серьезных решений, касающихся респираторной поддержки или установки гастросто-

мы. Своевременное выявление КН при БАС позволяет разработать персонализированную программу паллиативной помощи пациентам, а также прогнозировать развитие недееспособности в будущем [5, 6].

Лечение БАС с КН включает в себя симптоматическую терапию, поддерживающую реабилитацию, нутритивную и респираторную поддержку, паллиативную помощь. В случае присоединения симптомов ЛВД к лечению добавляют нейролептики, нормотимики и мемантин. В тех случаях, когда имеет место сочетание БАС и болезни Альцгеймера, в лечении могут также использоваться ингибиторы ацетилхолинэстеразы. Влияние лекарственных средств, которые зарегистрированы в некоторых странах для лечения БАС (рилузол, эдаравон и др.), на когнитивную сферу не изучено [51–53].

Необходимы дальнейшие исследования КН при БАС. В частности, более детального изучения требуют генетические и средовые факторы, которые обуславливают развитие КН при данном заболевании. Целесообразно исследование эффективности различных подходов к фармакологической коррекции и когнитивной реабилитации пациентов с различными формами БАС. В повседневную практику необходимо внедрять скрининг на предмет КН у пациентов с БАС. В клинических испытаниях необходимо проводить оценку КН как одного из параметров эффективности исследуемых препаратов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Rusina R, Vandenbergh R, Bruffaerts R. Cognitive and Behavioral Manifestations in ALS: Beyond Motor System Involvement. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Mar 30;11(4):624. doi: 10.3390/diagnostics11040624
- Lomen-Hoerth C, Anderson T, Miller B. The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Neurology*. 2002 Oct 8;59(7):1077–9. doi: 10.1212/wnl.59.7.1077
- Strong MJ, Grace GM, Freedman M, et al. Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009 Jun;10(3):131–46. doi: 10.1080/17482960802654364. Erratum in: *Amyotroph Lateral Scler*. 2009 Aug;10(4):252.
- Кутлубаев МА, Первушина ЕВ, Арепринцева ДК и др. Нейропсихиатрические проявления бокового амиотрофического склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(5):36–42. doi: 10.17116/jnevro202212205136 [Kutlubaev MA, Pervushina EV, Areprintceva DK, et al. Neuropsychiatric presentations of amyotrophic lateral sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(5):36–42. doi: 10.17116/jnevro202212205136 (In Russ.)].
- Strong MJ, Abrahams S, Goldstein LH, et al. Amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): Revised diagnostic criteria. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2017 May;18(3–4):153–74. doi: 10.1080/21678421.2016.1267768. Epub 2017 Jan 5.
- Beeldman E, Raaphorst J, Klein Twennaar M, et al. The cognitive profile of ALS: a systematic review and meta-analysis update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Jun;87(6):611–9. doi: 10.1136/jnnp-2015-310734. Epub 2015 Aug 17.
- De Marchi F, Carrarini C, De Martino A, et al; SlgN. Cognitive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis: can we predict it? *Neurol Sci*. 2021 Jun;42(6):2211–22. doi: 10.1007/s10072-021-05188-0. Epub 2021 Mar 27.
- Aiello EN, Pain D, Radici A, et al. Cognition and motor phenotypes in ALS: a retrospective study. *Neurol Sci*. 2022 Sep;43(9):5397–402. doi: 10.1007/s10072-022-06157-x. Epub 2022 May 24.
- Yunusova Y, Ansari J, Ramirez J, et al. Frontal Anatomical Correlates of Cognitive and Speech Motor Deficits in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Behav Neurol*. 2019 Mar 13;2019:9518309. doi: 10.1155/2019/9518309
- Kasper E, Schuster C, Machts J, et al. Dysexecutive functioning in ALS patients and its clinical implications. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2015 Jun;16(3–4):160–71. doi: 10.3109/21678421.2015.1026267. Epub 2015 May 12.
- Ceslis A, Argall R, Henderson RD, et al. The spectrum of language impairments in amyotrophic lateral sclerosis. *Cortex*. 2020 Nov;132:349–360. doi: 10.1016/j.cortex.2020.09.003. Epub 2020 Sep 18.
- Pinto-Grau M, Hardiman O, Pender N. The Study of Language in the Amyotrophic Lateral Sclerosis – Frontotemporal Spectrum Disorder: a Systematic Review of Findings and New Perspectives. *Neuropsychol Rev*. 2018 Jun;28(2):251–68. doi: 10.1007/s11065-018-9375-7. Epub 2018 Apr 28.
- Lillo P, Caramelli P, Musa G, et al. Inside minds, beneath diseases: social cognition in amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal spectrum disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Dec;91(12):1279–82. doi: 10.1136/jnnp-2020-324302. Epub 2020 Sep 22.
- Ahmed RM, Devenney EM, Strikwerda-Brown C, et al. Phenotypic variability in ALS-FTD and effect on survival. *Neurology*. 2020 May 12;94(19):e2005–e2013. doi: 10.1212/WNL.00000000000009398. Epub 2020 Apr 10.
- Quarta E, Bravi R, Scambi I, et al. Increased anxiety-like behavior and selective learning impairments are concomitant to loss of hippocampal interneurons in the presymptomatic SOD1(G93A) ALS mouse model. *J Comp Neurol*. 2015 Aug 1;523(11):1622–38. doi: 10.1002/cne.23759
- Machts J, Keute M, Kaufmann J, et al. Longitudinal clinical and neuroanatomical correlates of memory impairment in motor neuron disease. *Neuroimage Clin*. 2021;29:102545. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102545. Epub 2020 Dec 25.

17. Bersano E, Sarnelli MF, Solara V, et al. Decline of cognitive and behavioral functions in amyotrophic lateral sclerosis: a longitudinal study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2020 Aug;21(5-6):373-9. doi: 10.1080/21678421.2020.1771732. Epub 2020 Jun 2.
18. Consonni M, Dalla Bella E, Bersano E, Lauria G. Cognitive and behavioural impairment in amyotrophic lateral sclerosis: A landmark of the disease? A mini review of longitudinal studies. *Neurosci Lett.* 2021 May 29;754:135898. doi: 10.1016/j.neulet.2021.135898. Epub 2021 Apr 15.
19. Costello E, Rooney J, Pinto-Grau M, et al. Cognitive reserve in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a population-based longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021 May;92(5):460-5. doi: 10.1136/jnnp-2020-324992. Epub 2021 Feb 9.
20. Temp AGM, Kasper E, Machts J, et al. Cognitive reserve protects ALS-typical cognitive domains: A longitudinal study. *Ann Clin Transl Neurol.* 2022 Aug;9(8):1212-23. doi: 10.1002/acn3.51623. Epub 2022 Jul 22.
21. Chio A, Moglia C, Canosa A, et al. Cognitive impairment across ALS clinical stages in a population-based cohort. *Neurology.* 2019 Sep 3;93(10):e984-e994. doi: 10.1212/WNL.0000000000008063. Epub 2019 Aug 13.
22. Lee SE, Sias AC, Mandelli ML, et al. Network degeneration and dysfunction in presymptomatic C9ORF72 expansion carriers. *Neuroimage Clin.* 2016 Dec 10;14:286-97. doi: 10.1016/j.nicl.2016.12.006
23. Chenji S, Ishaque A, Mah D, et al; Canadian ALS Neuroimaging Consortium (CALSNIC). Neuroanatomical associations of the Edinburgh cognitive and Behavioural ALS screen (ECAS). *Brain Imaging Behav.* 2021 Jun;15(3):1641-54. doi: 10.1007/s11682-020-00359-7
24. Agosta F, Ferraro PM, Riva N, et al. Structural brain correlates of cognitive and behavioral impairment in MND. *Hum Brain Mapp.* 2016 Apr;37(4):1614-26. doi: 10.1002/hbm.23124. Epub 2016 Feb 2.
25. Consonni M, Dalla Bella E, Contarino VE, et al. Cortical thinning trajectories across disease stages and cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Cortex.* 2020 Oct;131:284-94. doi: 10.1016/j.cortex.2020.07.007. Epub 2020 Jul 29.
26. Illan-Gala I, Montal V, Peguerols J, et al. Cortical microstructure in the amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia continuum. *Neurology.* 2020 Nov 3;95(18):e2565-e2576. doi: 10.1212/WNL.0000000000010727. Epub 2020 Sep 10.
27. Dimond D, Ishaque A, Chenji S, et al. White matter structural network abnormalities underlie executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Brain Mapp.* 2017 Mar;38(3):1249-68. doi: 10.1002/hbm.23452. Epub 2016 Oct 31.
28. McMackin R, Dukic S, Costello E, et al. Cognitive network hyperactivation and motor cortex decline correlate with ALS prognosis. *Neurobiol Aging.* 2021 Aug;104:57-70. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2021.03.002. Epub 2021 Mar 10.
29. Hu T, Hou Y, Wei Q, et al. Patterns of brain regional functional coherence in cognitive impaired ALS. *Int J Neurosci.* 2020 Aug;130(8):751-8. doi: 10.1080/00207454.2019.1705806. Epub 2020 Jan 6.
30. Temp AGM, Dyrba M, Büttner C, et al. Cognitive Profiles of Amyotrophic Lateral Sclerosis Differ in Resting-State Functional Connectivity: An fMRI Study. *Front Neurosci.* 2021 Jun 23;15:682100. doi: 10.3389/fnins.2021.682100
31. Canosa A, Pagani M, Cistaro A, et al. 18F-FDG-PET correlates of cognitive impairment in ALS. *Neurology.* 2016 Jan 5;86(1):44-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000002242. Epub 2015 Nov 20.
32. Bella ED, Bersano E, Bruzzone MG, et al. Behavioral and Cognitive Phenotypes of Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis Carrying SOD1 Variants. *Neurology.* 2022 Aug 19;99(18):e2052-62. doi: 10.1212/WNL.00000000000021044. Epub ahead of print.
33. Brenner D, Freischmidt A. Update on genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2022 Oct 1;35(5):672-7. doi: 10.1097/WCO.0000000000001093. Epub 2022 Aug 8.
34. Van Blitterswijk M, DeJesus-Hernandez M, Niemantsverdriet E, et al. Association between repeat sizes and clinical and pathological characteristics in carriers of C9ORF72 repeat expansions (Xpansize-72): a cross-sectional cohort study. *Lancet Neurol.* 2013 Oct;12(10):978-88. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70210-2. Epub 2013 Sep 5.
35. Geser F, Lee VM, Trojanowski JQ. Amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal lobar degeneration: a spectrum of TDP-43 proteinopathies. *Neuropathology.* 2010 Apr;30(2):103-12. doi: 10.1111/j.1440-1789.2009.01091.x. Epub 2010 Jan 25.
36. Brettschneider J, Del Tredici K, Toledo JB, et al. Stages of pTDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.* 2013 Jul;74(1):20-38. doi: 10.1002/ana.23937. Epub 2013 Jun 19.
37. Ahmed RM, Phan K, Highton-Williamson E, et al. Eating peptides: biomarkers of neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019 Jan 31;6(3):486-95. doi: 10.1002/acn3.721
38. Steinacker P, Huss A, Mayer B, et al. Diagnostic and prognostic significance of neurofilament light chain NF-L, but not progranulin and S100B, in the course of amyotrophic lateral sclerosis: Data from the German MND-net. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2017 Feb;18(1-2):112-9. doi: 10.1080/21678421.2016.1241279. Epub 2016 Nov 5.
39. Tremolizzo L, Pellegrini A, Conti E, et al. BDNF Serum Levels with Respect to Multidimensional Assessment in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurodegener Dis.* 2016;16(3-4):192-8. doi: 10.1159/000441916. Epub 2016 Jan 9.
40. Veasey SC, Davis CW, Fenik P, et al. Long-term intermittent hypoxia in mice: protracted hypersomnolence with oxidative injury to sleep-wake brain regions. *Sleep.* 2004 Mar 15;27(2):194-201. doi: 10.1093/sleep/27.2.194
41. Taule T, Sovik M, Lein RK, et al. Psychometric Properties of Cognitive Assessment in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review. *Patient Relat Outcome Meas.* 2020 Sep 22;11:181-94. doi: 10.2147/PROM.S256828
42. Черненко ВЮ, Горбачев КВ, Горбачев АВ и др. Эдинбургская шкала оценки степени нарушения когнитивных функций и поведения у пациентов с боковым амиотрофическим склерозом (ECAS) — русскоязычная версия. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(12):36-9. doi: 10.17116/jnevro201811812136 [Chernenkaya VYu, Gorbachev KV, Gorbachev DV, et al. The Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS Screen (ECAS): a Russian version. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(12):36-9. doi: 10.17116/jnevro201811812136 (In Russ.)].
43. Kutlubaev MA, Caga J, Xu Y, et al. Apathy in amyotrophic lateral sclerosis: systematic review and meta-analysis of frequency, correlates, and outcomes. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2023 Feb;24(1-2):14-23. doi: 10.1080/21678421.2022.2053721. Epub 2022 Mar 30.
44. Salah AB, Pradat PF, Villain M, et al. Anosognosia in amyotrophic lateral sclerosis: A cross-sectional study of 85 individuals and their relatives. *Ann Phys Rehabil Med.* 2021 Sep;64(5):101440. doi: 10.1016/j.rehab.2020.08.004. Epub 2021 Sep 24.
45. Kacem I, Abida Y, Ferchichi W, et al. Arabic adaptation of the Edinburgh cognitive and behavioural Amyotrophic lateral sclerosis screen (ECAS-AR). *Rev Neurol (Paris).* 2022 Oct;178(8):817-25. doi: 10.1016/j.neurol.2021.12.015. Epub 2022 May 13.
46. Poletti B, Solca F, Carelli L, et al. The validation of the Italian Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS). *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2016 Oct-Nov;17(7-8):489-98. doi: 10.1080/21678421.2016.1183679. Epub 2016 May 24.
47. Beeldman E, Govaarts R, de Visser M, et al. Screening for cognition in amyotrophic lateral sclerosis: test characteristics of a new screen. *J Neurol.* 2021 Jul;268(7):2533-40. doi: 10.1007/s00415-021-10423-x. Epub 2021 Feb 6.

48. McMillan CT, Wu J, Rascovsky K, et al. Defining cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: an evaluation of empirical approaches. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2022 Nov;23(7-8):517-26. doi: 10.1080/21678421.2022.2039713. Epub 2022 Mar 7.
49. Ohdake R, Watanabe H, Kawabata K, et al. Convenient Auditory-Based Language and Executive Function Test for Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Pilot Study. *Arch Clin Neuropsychol.* 2023 Jan 21;38(1):57-71. doi: 10.1093/arclin/acac069
50. Aiello EN, Pain D, Radici A, et al. A verb-naming test accurately detects cognitive changes in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2022 Nov;23(7-8):630-3. doi: 10.1080/21678421.2022.2085512. Epub 2022 Jun 15.
51. Danel-Brunaud V, Touzet L, Chevalier L, et al. Ethical considerations and palliative care in patients with amyotrophic lateral sclerosis: A review. *Rev Neurol (Paris).* 2017 May;173(5):300-307. doi: 10.1016/j.neurol.2017.03.032. Epub 2017 May 4. Erratum in: *Rev Neurol (Paris).* 2018 Jan 31.
52. Masrori P, van Damme P. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. *Eur J Neurol.* 2020 Oct;27(10):1918-29. doi: 10.1111/ene.14393. Epub 2020 Jul 7.
53. Johnson SA, Fang T, De Marchi F, et al. Pharmacotherapy for Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Review of Approved and Upcoming Agents. *Drugs.* 2022 Sep;82(13):1367-88. doi: 10.1007/s40265-022-01769-1. Epub 2022 Sep 19.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.10.2022/15.02.2023/17.02.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Кутлубаев М.А. <https://orcid.org/0000-0003-1001-2024>
 Арепринцева Д.К. <https://orcid.org/0000-0001-5255-2657>
 Первушина Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-9352-5783>
 Брылев Л.В. <https://orcid.org/0000-0003-2314-6523>