



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

PRESEMPMATİK ALS İLE İLİŞKİLİ GEN MUTASYONU TAŞIYAN BİREYLERİN P300 İLE NÖROKOGNİTİF AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abir ALAAMEL

Antalya, 2025



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

PRESEMPMATİK ALS İLE İLİŞKİLİ GEN MUTASYONU TAŞIYAN BİREYLERİN P300 İLE NÖROKOGNİTİF AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Abir ALAAMEL

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nur Ebru BARÇIN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2025

Bu araştırma TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir (Proje No: 122N004)

TEŞEKKÜR

Tıp Fakültesi Dönem II öğrencisiyken bana güvenip aksonal uyarılabilirlik gibi ileri nörofizyoloji bilgisi gerektiren bir alanda çalışmama imkan veren, bu alandaki bilgisini ve tecrübesini paylaşan, hekimliğin inceliklerinin yanı sıra bilim, sanat, kültür ve doğa konularındaki sohbetiyle ufkumu genişleten, tezin konusunun belirlenmesi, veri toplama, verilerin analizi ve yorumlanması ve tez düzeltmeleri dahil her aşamada bilgisini, tecrübesini, zamanını ve sabrını esirgemeyen çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Hilmi UYSAL'a,

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Doç. Dr. Nur Ebru BARÇIN olmak üzere bütün öğretim üyelerine,

Tezin verilerinin analizinde zamanını, bilgisini ve tecrübesini benimle paylaşan çok değerli Dr. Serkan USLU'ya, tezin verilerinin toplanmasında büyük emeği olan Dr. Hatice DEĞİRMENCİ'ye, bu teze katkısı olan bütün hasta ve hasta yakınlarına, tez sürecinde hep yanımda olan, desteklerini hiç esirgemeyen değerli aileme, bütün uzmanlık sürecinde iyi günde ve kötü günde yanımda olan canım arkadaşlarıma

En içten teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
Grafikler Dizini	vii
Şekiller Dizini	viii
Tablolar Dizini	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Amiyotrofik Lateral Skleroz	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Etiyoloji ve Patofizyoloji	3
2.1.4. ALS Tanısı	4
2.1.5. ALS Tedavisi	5
2.2. Frontotemporal Demans	5
2.3. ALS’de Kognitif Tutulum	6
2.4. Olaya İlişkin Endojen Potansiyeller ve P300	8
2.5. Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS)	9
3. GEREÇ VE YÖNTEM	10
3.1. Hasta Grubu	10
3.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri	10
3.2.1. Preseptomatik Olguların Çalışmaya Alınma Kriterleri	10
3.2.2. ALS Hastalarının Çalışmaya Alınma Kriterleri	10
3.2.3. Sağlıklı Kontrollerin Çalışmaya Alınma Kriterleri	11
3.2.4. Çalışmadan Dışlama Kriterleri	11
3.3. Veri Toplama	11
3.3.1. Nöropsikiyatrik Değerlendirme	11
3.3.2. P300 Kaydının Alınışı	11
3.4. Verilerin Analizi ve İstatistik	12
3.5. Etik Kurul Onayı	12

4. BULGULAR	13
5. TARTIŞMA	23
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	27
7. ÖZET	28
8. ABSTRACT	30
9. KAYNAKLAR	32
10. EKLER	42
Ek 1. Edinburgh Bilişsel ve Davranışsal ALS Taraması – (EBDAT) - Türkçe Uyarlama (2023)	42
Ek 2. Addenbrook Kognitif Muayenesi-ACE-R Son Gözden Geçirilmiş Versiyon A	53
Ek 3. Beck Depresyon Ölçeği	59
Ek 4. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	61
Ek 5. 60. Ulusal Nöroloji Kongresi (Uluslararası Katılımlı) Poster Birincilik Ödülü	62

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	Addenbrooke's Bilişsel Muayene Testleri (Addenbrooke's Cognitive Examination)
ACE-R	Revize Addenbrook Kognitif Değerlendirme Bataryası
ALS	Amiyotrofik Lateral Skleroz
ECAS	Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen
EWSR1	Ewing Sarkomu Kırılma Noktası Bölgesi 1/EWS RNA Bağlayıcı Protein 1
fALS	Ailesel Amiyotrofik Lateral Skleroz
FDA	Food and Drug Administration (Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi)
FRONTIERS	Frontotemporal Dementia Incidence European Research Study
FTD	Frontotemporal Demans
FTLD	Fronto Temporal Lober Dejenerasyonu
LBD	Lewy Cisimcikli Demans
MMSE	Mini-Mental Durum Muayene Testi (Mini-Mental State Examination)
MoCA	Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi (Montreal Cognitive Assessment)
OİEP	Olaya İlişkin Endojen Potansiyeller
PLS	Primer Lateral Skleroz
PPA	Primer Progresif Afazi
sALS	Sporadik Amiyotrofik Lateral Skleroz
TAF15	TATA-Kutu Bağlayıcı Proteinle İlişkili Faktör 15
TDP-43	TAR DNA Bağlayıcı Protein 43

GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Grafik</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Preemptomatik, ALS ve sağlıklı kontrol gruplarının yaş ortalamaları $\pm$ SD	13
4.2. Preemptomatik gruptaki olgularda saptanan mutasyonların dağılımı	14
4.3. Preemptomatik, ALS ve sağlıklı kontrol grubunun Beck depresyon skalası puanları	14
4.4. Preemptomatik, ALS ve sağlıklı kontrol grubu ACE-R ve MMSE skor ortalamaları $\pm$ SEM	15
4.5. Preemptomatik, ALS ve sağlıklı kontrol gruplarının yürütücü fonksiyon ECAS parametreleri ortalamaları $\pm$ SEM	15
4.6. Preemptomatik, ALS ve sağlıklı kontrol gruplarının hafıza ECAS parametreleri ortalamaları $\pm$ SEM	16
4.7. Preemptomatik, ALS ve sağlıklı kontrol gruplarının ALS'ye özgü ECAS parametreleri ortalamaları $\pm$ SEM	17
4.8. Preemptomatik, ALS ve sağlıklı kontrol gruplarının toplam ECAS parametreleri ortalamaları $\pm$ SEM	17
4.9. Preemptomatikler, ALS ve sağlıklı kontrol grubunun P300 latansları	18
4.10. Preemptomatikler, ALS ve sağlıklı kontrol grubunun P300 amplitüdleri	18

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa</u>
4.1.	Preseptomatik, motor nöron hastası ve sağlıklı kontrole ait P300 traseleri	19
4.2.	Preseptomatik, motor nöron ve sağlıklı kontrol gruplarına ait P300 trase ortalamaları	20



TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Çalışmaya ait tüm veriler (1)	21
4.2. Çalışmaya ait tüm veriler (2)	22



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Klasik olarak Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS), üst ve alt motor nöronların kaybıyla seyreden dejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Ancak son yıllardaki çalışmalar izole motor sistemin dışında daha yaygın bir etkilenmenin varlığına dikkat çekmiştir (1). Bu nedenle ALS'yi geniş bir klinik spektrumda ele almak mümkündür. Özellikle literatürde nörofizyolojik ve nöropsikolojik değerlendirme ile kognitif tutulumun hafif kognitif bozukluktan frontotemporal demansa (FTD) kadar değişken derecelerde varlığına değinilmiştir. Bazı ALS ile ilişkili genetik mutasyonların FTD'ye de sebep olduğu bilinmektedir. Bu genetik mutasyonların varlığında motor tutulumundan önce kognitif etkilenmenin olup olmadığı sorgulanabilir (2).

Bu çalışmada hem ailesel ALS (fALS), hem sporadik (sALS) hastalarındaki kognitif tutulumunun varlığını nörofizyolojik ve nöropsikiyatrik testlerle göstermeyi amaçladık. Ayrıca ailede ALS'ye sebep olduğu bilinen genetik mutasyon taşıyan ve en az bir aile üyesi ALS tanısı almış olan, henüz hiçbir klinik yakınması olmayan ve nörolojik muayenesi normal olan presemptomatik bireylerde nörokognitif tutulumun varlığını araştırmayı hedefledik. Bu sayede motor tutulum ortaya çıkmadan önce ALS hastalığının premotor bulguların olup olmadığı sorusuna cevap bulmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Amiyotrofik Lateral Skleroz

2.1.1. Tanım

Amiyotrofik lateral skleroz üst ve alt motor nöronların, progresif dejenerasyonu sonucunda güçsüzlük, kas atrofisi ve fonksiyon kaybı ile giden nörodejeneratif bir hastalıktır (3). İlk kez Jean-Martin Charcot tarafından tanımlanmıştır (4).

2.1.2. Epidemiyoloji

Son yıllardaki çalışmalar ALS insidansının 100.000 kişide 0.6 ile 3.8 arasında değiştiğini göstermiştir. Avrupa kıtasında insidansı 100.000 kişide 2.1 ile 3.8 arasında saptanmıştır. Yine başka bir çalışmada Avrupa popülasyonunda insidansın 100.000 kişide 1.7'den 2.3'e kadar değiştiğini göstermişlerdir (5-7). ALS prevelansı çalışmalarda 100.000 kişide 4 ila 6 arasında değişmektedir (8). Antalya'da prevelans 2016, 2017 ve 2018 yılları için sırasıyla 100.000'de 3.7, 4.7 ve 5.4 saptanmıştır. Yine Antalya'da insidans 2017 yılında 100.000'de 1.4, 2018 yılında ise 100.000'de 1.2 saptanmıştır (9). ALS vakalarının yaklaşık %10'u aileseldir (fALS), pozitif bir aile öyküsü olmadığında ise sporadik (sALS) olarak kabul edilir (8). Familial ALS'lerde etkilenen en az bir aile üyesi bulunmaktadır. Çok büyük bir bölümü de otozomal dominant kalıtılmaktadır (10). Her ne kadar sporadik ve ailesel ALS vakalarının çoğunluğu klinik olarak aynı olsa da, bazı küçük özellikler türleri birbirinden ayırmaktadır (11). sALS'de semptomların ortalama başlangıç yaşı 56 iken fALS'de 46'dır. Erkek:kadın oranı fALS'de 1:1, sALS'de 1,7:1 olarak saptanmıştır. Başvuru anındaki yaş arttıkça bu oran azalarak 70 yaşından sonra 1:1'e yaklaşır. fALS hastalarının küçük bir yüzdesi, ortalama sağkalım <2 yıl ile çok kötü prognoza sahiptir. Genellikle 5 yıldan daha fazla olan sağkalım ile sporadik vakalardan daha iyi bir prognoza sahiptir (11, 12).

2.1.3. Etiyoloji ve Patofizyoloji

Amiyotrofik lateral skleroz hastalığı yukarıda da bahsedildiği gibi ailesel (fALS) veya sporadik (sALS) olarak iki büyük gruba ayrıldığı görülebilir. Ailesel olgular tüm olgular içinde %10 oranında görülürken geri kalan olgular aile öyküsü olmayan, sporadik vakalardır (10). ALS'ye sebep olan birçok gen tanımlanmıştır. SOD1, C9ORF72, FUS ve TARDBP'deki patojenik varyantlar en sık, diğer genler daha nadirdir. Tanımlanmış genlerdeki mutasyonlar ürettikleri proteinlerin hücre içerisindeki görevlerine göre farklı mekanizmalarla hastalığa yol açmaktadırlar. mRNA transportu, miRNA oluşumu, alternatif kırılma, DNA/RNA metabolizması ve helikaz aktivitesi, kromatin organizasyonu, endositoz, endozomal yollar, otofaji, lizozomal protein transportu, protein degradasyonu, lipid transportu, aksonal transport gibi mekanizmalarda görevli kritik rol oynayan proteinlerdeki patolojiler farklı çalışmalarda tanımlanmıştır (10, 13). Genetik risk faktörlerinin sALS'ye katkıda bulunduğu yaygın olarak kabul edilmektedir ve ikiz çalışmalardan elde edilen tahminler kalıtsallığın %60 civarında olduğunu ortaya koymaktadır (14). Yürütülen birçok genetik ilişkilendirme çalışmasına rağmen, sALS'de kalıtsal genetik risk faktörlerinin tanımlanması hala belirsizliğini korumaktadır.

ALS ile ilişkili ilk gen olan SOD1 geni 1993 yılında tanımlanmıştır (15). SOD1 geni 153 aminoasitlik metalloenzim olan süperoksit dismutaz 1[Cu/Zn] proteinini kodlamaktadır. Hastalıkla ilişkilendirilen 185 SOD1 mutasyonu tanımlanmıştır (10, 16-18). Genellikle missense mutasyon görülmekle birlikte dünya genelinde en yaygın D90A mutasyonu izlenmektedir. Fenotip, hastalık süresi ve ciddiyeti, ilgili varyantlara bağlı olarak önemli ölçüde farklılık gösterebilmektedir. A4V, H43R, L84V, G85R N86S ve G93A varyantlarına sahip hastalarda hızlı hastalık ilerlemesi ve daha kısa hayatta kalma süreleri görülürken, G93C, D90A veya H46R varyantlarına sahip hastaların yaşam beklentileri genellikle daha uzundur (16, 19). Tunca ve ark. nın serisinde Türkiye'de en sık L144F varyantı bildirilmiştir (20). SOD1-ALS'deki genotip-fenotip korelasyonları, belirli varyantları barındıran hastalarda ortaya çıkan farklı klinik özelliklerle belgindir. Örneğin A4V varyantı uzuv başlangıçlı agresif ALS formuyla ilişkilidir (19, 21). 2006 yılında, sALS hastalarında bulunan protein agregatlarının ana bileşeninin TAR DNA bağlayıcı protein 43 (TDP-43) olduğunun keşfedilmesiyle

ALS patogenezinin anlaşılmasında bir değişiklik meydana gelmiştir (19, 22, 23). TDP 43, 414 amino asitlik TARDBP geni tarafından kodlanan bir proteindir. Genellikle nükleusta bulunmakla birlikte nükleer giriş ve çıkışlarda sinyal haberci olarak görev almaktadır (19, 24). TDP-43, gen ekspresyonunun düzenleyicisi olarak işlev görmek ve mRNA öncesi birleştirme, mRNA stabilitesinin düzenlenmesi, mRNA taşınması, translasyonu ve kodlamayan RNA'ların düzenlenmesinde rol oynayan çeşitli RNA işleme adımlarında yer almaktadır (19, 25-27). 2009 yılında, ALS hastalarının bir alt grubunda sarkomda (FUS) kaynaşmış başka bir RNA bağlayıcı proteini kodlayan gendeki patojenik varyantlar tanımlanmıştır (19, 28). Juvenil ALS ile ilişkilendirilmiştir (19, 29). FUS, RNA bağlayıcı proteinlerin FET ailesine ait, her yerde eksprese edilen 526 amino asitlik bir proteindir. FUS, normal fizyolojik koşullar altında ağırlıklı olarak çekirdeğe lokalizedir ancak sitoplazmaya geçerek nükleositoplazmik taşınmada işlev görür (19, 30). 2011 yılında, Avrupa popülasyonlarında ALS'nin en yaygın kalıtsal nedeni olan C9ORF72 geninin kodlamayan bölgesinde bir hekzanükleotid tekrar genişlemesi (GGGGCC) keşfedilmiştir (19, 31). Bu hekzanükleotid tekrar genişlemesi, Avrupa popülasyonlarında fALS vakalarının yaklaşık %34'ünde ve sALS vakalarının %5'inde görülmektedir, ancak Asya popülasyonlarında daha az sıklıkta mevcuttur (19, 32). Tunca ve ark.nın çalışmasında Türkiye kohortunda 1200 ALS hastasının 256'sı fALS, 954 tanesi ise sALS olarak tanı almıştır. fALS olgularının %55'inin genetiği henüz açığa çıkarılamamış olup %17'sinde C9orf72, %13'ünde ise SOD1 mutasyonu saptanmıştır. sALS'lerin %90'ının genetiği çözümlenememiş, %7'sinde C9orf72, %13'ünde ise SOD1 mutasyonu saptanmıştır (20).

2.1.4. ALS Tanısı

El Escorial ve Awaji kriterlerinin karmaşıklığı bu kriterlerin temel sınırlılıklarını oluşturmaktadır. Bu sınırlılıklar da tanıda hatalara ve değerlendiren kişiler arasında da farklılıklara yol açmaktadır. Çoklu tanı kategorilerinin bulunması, kafa karışıklığının yanında bazı hastalarında belirlenen kategorilere yerleştirilememesi de tanısız zorluklara yol açmaktadır. Ek olarak Primer Lateral Skleroz (PLS) hem Awaji hem de El Escorial kriterlerinde olası ALS olarak değerlendirilebilmektedir. Bütün bu olumsuzluklardan uzaklaşmak için daha basit,

ALS'nin motor sistemin ilerleyici hastalığı olmasının yanında bilişsel, davranışsal, psikiyatrik anormalliklerle seyredabilen bir hastalık olması da dikkate alınarak yeni kriterler geliştirilmiştir. Gold Coast kriterlerinin temel komponentleri; 1) öncesinde normal motor muayene bulguları olan bir hasta da tekrarlı muayenelerde saptanan ilerleyici kas gücü kaybı ve/veya hastanın öyküsünde ilerleyici bir karakter saptanması 2) en az 1 vücut bölgesinde üst ve alt motor nöron bulgularının bulunması ya da alt motor nöron bulgularının en az 2 vücut bölgesinde bulunması 3) uygun yaklaşımla taklit eden hastalıkların dışlanması (33-35).

2.1.5. ALS Tedavisi

ALS ölümcül bir hastalık olmasına rağmen tedavi seçenekleri mevcuttur. Özellikle hastalığı modifiye edici tedaviler ve semptomatik tedaviler olarak kabaca iki gruba ayrılabilir (36-38).

1995 yılında FDA tarafından ALS tedavisi için onaylanan ilk ilaç olan riluzole'ün etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte presinaptik glutamat salınımını azaltarak ve voltaj kapılı sodyum kanallarının inaktivasyon fazını stabilize ederek nöron aşırı uyarılabilirliğini azaltarak etki ettiği düşünülmektedir (36, 38-40). 2017 yılında FDA ALS tedavisi için ikinci ilaca, Edaravone'a onay vermiştir. Edaravon'un oksidatif stresi azaltarak etki ettiği düşünülmektedir (38, 41).

Son olarak 2023 yılında anti-sense oligonükleotid analogu olan Tofersen SOD1 mutasyonu taşıyan ALS hastaları için FDA tarafından onay almıştır. Genetik alt tipler için onaylanan ilk tedavi seçeneği olması açısından önemlidir. İlk bulgular beyin omurilik sıvısında nörofilament düzeyini azalttığı yönündedir. Klinik ile ilgili geniş çapta çalışmalar devam etmektedir (42).

2.2. Frontotemporal Demans

Frontotemporal demans (FTD), frontol ve temporal korteksin dejenerasyonu ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır (43). Sosyal, davranışsal, dil, psikiyatrik ve motor sorunların eşlikçi olduğu klinik bir spektrumdur (44). 2011 yılında konsensus tanı kriterlerinin revize edilmesiyle FTD davranışsal varyant (bvFTD) ve Primer Progresif Afaziler (PPA) olarak yeniden sınıflandırıldı. Nonfluent, semantik varyant ve lögopenik varyant primer progresif afaziler olarak

(PPA) çatısı altında toplanmışlardır. Her ne kadar lögopenik varyant PPA Alzheimer patolojisine sahip kabul edilse de yine de PPA'ların bir alt tipi kabul edilmiştir (43, 45). FTD, 65 yaş altı kişilerde en yaygın bilişsel gerileme türüdür ve tüm yaş grupları arasında AD ve Lewy cisimcikli demanstan (LBD) sonra üçüncü en yaygın demans formunu temsil etmektedir. FTD, nüfusun yaşlanmasıyla birlikte de yaygınlığının artması beklenmektedir. Avrupa ülkeleri arasındaki FTD insidansını saptamayı hedeflemiş Frontotemporal Dementia Incidence European Research Study (FRONTIERS) çalışmasının sonuçlarına göre FTD insidansı 100.000 kişide 2.6 olarak saptanmıştır (46, 47).

FTD sendromları genellikle nöronal kayıp, sinaptik değişiklikler, mikro vakuolleşmeler ve gliosis gibi mikroskobik değişikliklerle ilişkili frontal ve/veya temporal lobları etkileyen dejenerasyonla ortaya çıkmaktadır ancak bu patolojik değişiklikler FTD'ye özgü değildir. Nöronlar ve glial hücrelerdeki inklüzyonların moleküler yönlerine dayanarak, FTD nöropatolojisi üç ana gruba ayrılabilir: TDP-43 (olguların yaklaşık %50'si), tau (%40) ve FET, FUS, EWSR1 (Ewing sarkomu kırılma noktası bölgesi 1/EWS RNA bağlayıcı protein 1) ve TAF15 (TATA-kutu bağlayıcı proteinle ilişkili faktör 15) dahil, olguların %10'unu oluşturur (47-50).

2.3. ALS'de Kognitif Tutulum

ALS'deki hücre kaybının motor nöronlarla sınırlı olmadığı, serebral kortekste ekstrapmotor alanlara da yayıldığı gösterilmiştir (51, 52). Post mortem çalışmalardan elde edilen bu erken bulgular, nörogörüntüleme, nörogenetik ve nöropatolojideki son gelişmelerle birlikte ALS'nin multisistem tutulumlu nörodejeneratif bir hastalık olduğunu göstermiştir (52, 53). Bu geniş çaplı serebral nörodejenerasyon ALS hastalarının bir kısmında gözlenen kognitif bozukluğu açıklıyor olabilir (54). ALS her ne kadar motor sistemin dejeneratif bir hastalığı olsa da kognitif ve davranışsal semptomlar yüz yıldan daha uzun süre önce tanımlanmıştır. ALS ve FTD arasındaki ilişki de ortaya konulmuştur (55, 56). ALS hastalarında en iyi tanımlanan yürütücü fonksiyonlardaki bozulmadır (52). ALS hastalarının büyük bir kısmında hafif kognitif bozukluk ile birlikte yürütücü işlevlerde bozukluk görülmektedir. %5'inin ise Frontotemporal demans olarak adlandırılan Fronto Temporal Lober Dejenerasyonu (FTLD) mevcuttur (55, 57, 58). ALS hastalarındaki kognitif

bozulmanın klinik fenotipi kişilik değişiklikleri, irritabilite, obsesyon, zayıf içgörü ve frontal yürütücü testlerde yaygın eksiklikler ile karakterizedir (55, 59). Bazı ALS hastaları, kelime akıcılığı, dikkat, çalışma ve hafıza gibi ince ön yönetici fonksiyonlarda bozulmayı daha fazla göstermektedirler (55). Olaya ilişkin potansiyeller, farklı klinik popülasyonlarda kognitif etkilenmeyi göstermek için yaygın kullanılan nörofizyolojik tekniktir (60). Demansif hastalarda P300 latanslarının uzadığı bildirilmiştir (61). Demansı olmayan sporadik ALS hastalarında N200 ve P300 latanslarının uzadığı saptanmıştır (62, 63). Miinte ve arkadaşları ALS hastalarında anormal hafıza işleme paterni olduğunu bildirmişlerdir (63, 64). Paulus K. S. ve arkadaşları ALS hastalarını kognitif açıdan nöropsikolojik testler ve görsel, işitsel olaya ilişkin potansiyeller ile değerlendirmişlerdir. ALS’de görülen fiziksel disabilite nedeniyle sınırlı sayıda hasta nöropsikiyatrik testleri tamamlayabilmiştir. Ancak olaya ilişkin potansiyeller ile P300’ün kognitif bozukluğun saptanmasında objektif bir parametre olabileceğini bildirmişlerdir (65). Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS) (<http://www.era.lib.ed.ac.uk/handle/1842/6592>) 15-20 dakikalık, motor nöron hastalarının kognitif ve davranışsal değerlendirilmesini sağlayan bir testtir. Yürütücü İşlevler, akıcılık, dil, bellek, görsel uzaysal işlevleri değerlendirmektedir. Abrahams S. ve arkadaşları ALS hastalarındaki kognitif ve davranışsal bozukluğun karakterini ve diğer hastalıklardan farklarını ortaya koymak için düzenledikleri bir çalışmada demans kliniği olmayan 48 ALS hastasını incelemişlerdir. En fazla görülen bozukluğun dil fonksiyonlarında olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada ECAS’ın, ALS için bilişsel ve/veya davranışsal değişikliklerin varlığını, şiddetini ve türünü belirlemede etkili bir klinik içi değerlendirme olduğu bildirilmiştir (66). Mioshi E. ve arkadaşları 219 ALS hastasının motor nöron davranışsal skalası ve ALSFRS-R ile değerlendirildiği çalışmada kognitif bulguların motor semptomlardan daha erken ortaya çıktığını saptamışlardır. ALS ve Frontotemporal demansın bir hastalık sürekliliğinde yattığı fikrini desteklemektedir. Nöropsikiyatrik semptomların erken tespiti, klinik kararlar için bilgi sağlamak ve bakıcı yükünü hafifletmek için kritik olabilir (67).

2.4. Olaya İlişkin Endojen Potansiyeller ve P300

Olaya ilişkin endojen potansiyeller duyuşal ve kognitif işlevlerle ilişkili beyindeki nöronal aktiviteyi değerdendirmeyi sağlayan bir yöntemdir (68). Bu potansiyellerin, çok sayıda benzer yönelimli kortikal piramidal nöronun bilgiyi işlerken eşzamanlı olarak ateşlenmesiyle üretilen post sinaptik potansiyellerin toplam aktivitesini yansıttığı düşünölmektedir (68).

Endojen potansiyeller, uyarana seçici dikkat verildiğinde hedef uyarının diğdr uyarılardan ayırt edilmesiyle ortaya çıkan potansiyellerdir. Bilişsel işlevlerle ilgili uzun latanslı olarak ortaya çıkan bu potansiyellere olaya ilişkin endojen potansiyeller adı verilmektedir (OİEP). OİEP deneğın bilincine dikkatine ve bilişsel işlev durumuna bağılıdır. Bu potansiyeller verilen uyarıya bağımlı değildir (69).

Uyarıdan sonra ortaya çıkan kısa latanslı dalgalar büyük ölçüde uyarının fiziksel parametrelerine bağılı oldukları için ekzojen potansiyeller olarak adlandırılır. Buna karşılık, daha uzun latanslı dalgalar uyarıyı değerdendirme biçimini yansıtır ve bilgi işlemeyi incelerken endojen olaya ilişkin potansiyeller adı verilmektedir. OİEP dalğanın amplitüdü ve latansı ile tanımlanmaktadır (68, 69)

P300 dalğası 1965 yılında Sutton ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir ve o zamandan beri OİEP alanındaki araştırmaların ana bileşeni olmuştur. İşitsel uyarılar için, 20 ila 70 yaş arasındaki çoğı yetişkin denek için gecikme aralığı 250-400 ms'dir. Latans genellikle bir olayın diğderinden ayırt edilmesinden kaynaklanan uyarın sınıflandırma hızı olarak yorumlanır. Daha kısa gecikmeler, daha uzun gecikmelere göre daha üstün zihinsel performansı gösterir. P300 genliğı, daha fazla dikkatin daha büyük P3 dalğaları üretmesi için uyarın bilgisini yansıtır gibi görünmektedir. P300'ü ortaya çıkarmak için çok çeşitli paradigmlar kullanılmıştır ve bunlardan "oddball" paradigması en çok kullanılanıdır; burada farklı uyarılar bir dizi halinde sunulur ve bunlardan biri nispeten seyrek olarak ortaya çıkar. Deneğre seyrek veya hedef uyarana yanıt vermesi ve sıklıkla sunulan veya standart uyarana yanıt vermemesi talimatı verilir. Azalmış P300 genliğı, dışsallaştırma spektrumundaki bozuklukların (alkol bağımlılığı, uyuşturucu bağımlılığı, nikotin bağımlılığı, davranış bozukluğu ve yetişkin antisosyal davranış) altında yatan geniş nörobiyolojik duyarlılığın bir göstergesidir (68).

2.5. Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS)

Son yıllardaki çalışmalar ALS’de çok geniş bir spektrumda bilişsel fonksiyonlarda bir etkilenmemin olabileceğine işaret etmiştir. Genel olarak yürütücü işlevlerde, kelime akıcılığında ve dil yeteneklerinde bozulmalar dikkat çekmektedir (70, 71). Bu işlevlerdeki bozukluklar FTD ile benzerlik göstermek ile beraber, ALS ve FTD birlikteliği de sıktır. Ancak FTD olmadan da ALS hastalarında bilişsel bozuklukların olduğu vurgulanmalıdır (22, 72, 73). Rutinde hastalar değerlendirilirken uzun süren nöropsikolojik testleri yapmak çoğunlukla mümkün olmamaktadır (74, 75). Ayrıca Mini-Mental Durum Muayene Testi (Mini-Mental State Examination, MMSE) ve Addenbrooke’s Bilişsel Muayene testleri (Addenbrooke’s Cognitive Examination. ACE) yürütücü işlevlerdeki bozulmayı göstermede duyarlı bulunmamışlardır (76-80). ALS Bilişsel ve Davranışsal Tarama, Frontal Değerlendirme Ölçeği ve Demans Oranlama Skalası (The ALS Cognitive Behavioral Screen, Frontal Assessment Battery, Dementia Rating Scale) gibi testler, dil ve sosyal bilişseldeki etkilenmeleri dışlamaları nedeniyle yetersiz kalmaktadırlar. Montreal Bilişsel Değerlendirme (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) testi de motor dizabilitesi hastalara uygulanma açısından uygun görünmemektedir. Bu nedenle bilişsel bozukluğun puanını arttırıyor ve olduğundan daha fazlaymış gibi gösterebilmektedir (81-87). Edinburgh kognitif ve davranışsal Amiyotrofik Lateral Skleroz tarama testi [Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen, (ECAS)] Abrahams ve arkadaşları tarafından ALS hastalarındaki bilişsel ve davranışsal bozuklukları saptamak üzere geliştirilen bir testtir (66, 76). ALS spesifik fonksiyonlar; yürütücü işlevler, kelime akıcılığı ve dil iken ALS spesifik olmayanlar; hafıza ve görsel-uzamsal parametrelerdir. ECAS özellikle ALS’deki verbal-motor dizabiliteyi test etmek için geliştirilmiştir. Dizabilite nedeniyle sözel olarak yapılamayan durumlarda yazılı şekilde de yapılabilmesi nedeniyle önemlidir (70, 72, 74). Ayrıca, bakım veren tarafından cevaplanan kısa bir anket de içermektedir. Bu anketin özelliği, FTD’nin karakteristik davranışsal bozukluklarını içeren ve psikotik özellikler ile ilgili maddeler içermesidir. ECAS altın standart nöropsikolojik değerlendirme testleri ile karşılaştırılıp valide edilmiştir. Yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu saptanmıştır (74, 85).

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu

TÜBİTAK destekli 122N004 numaralı “ALS’nin Premotor Göstergeleri” ve Avrupa Birliği JPNND “PremodiALS” isimli çalışmaya dahil edilen 18 presemptomatik olgu incelendi. Bu olguların genetik çalışması, aynı TÜBİTAK projesinde işbirlikçi olan Koç Üniversitesi NDAL Laboratuvarı tarafından yapıldı. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Nöromüsküler Hastalıklar Polikliniğine başvuran Gold Coast kriterlerine göre ALS tanısı konulan ve ALSFRS-R değeri 25’in üzerinde olan 14 ALS olgusu çalışmaya dahil edildi. Hiçbir yakınması olmayan, 15 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu oluşturuldu.

3.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri

3.2.1. Presemptomatik Olguların Çalışmaya Alınma Kriterleri

Ailesinde en az bir tane ALS tanısı alan hasta bulunan ve ailenin diğer üyelerinden alınan genetik materyalin sonucunda, ALS’ye sebep olduğu bilinen ve hasta birey ile aynı geni taşıyan olgulardan hiçbir nörolojik ve nörokognitif yakınması olmayan ve nörolojik muayenesi normal olan olgular çalışmaya alındı.

3.2.2. ALS Hastalarının Çalışmaya Alınma Kriterleri

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Nöromüsküler Hastalıklar Polikliniğine başvuran sporadik ve/veya ailesel ALS tanısı alan olgular dahil edildi. ALSFRS-R değeri 25’in üzerinde, solunum sıkıntısı olmayan, yeni tanı alan hastalar dahil edildi. Presemptomatiklerin henüz erken başlangıçlı olgularla karşılaştırılması, hastalığın geç döneminde daha ağır etkilenmesi olan hastalarla karşılaştırılmasına göre daha anlamlı olacaktır.

3.2.3. Sağlıklı Kontrollerin Çalışmaya Alınma Kriterleri

ALS tanısı alan hastaların genetik mutasyonu taşımayan akrabalarından, eşlerinden ve/veya aile ile hiçbir akrabalık veya arkadaşlık ilişkisi olmayan, hiçbir nörokognitif yakınması olmayan bireyler çalışmaya kontrol grubu olarak dahil edildi.

3.2.4. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

ALS hastalarından nöropsikiyatrik testlere koopere olamayacaklar, sandalyede oturamayacak kadar dizabilitesi olanlar, onamını geri çekip çalışmaya dahil olmak istemeyenler çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Veri Toplama

3.3.1. Nöropsikiyatrik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen tüm olgulara dinlenmiş ve yemek yedikten en az 1 saat sonra nörokognitif testler uygulandı. ALS hastalarında frontotemporal demansın saptanmasında değerli bir test olan ECAS testi tüm olgulara uygulandı (Ek-1). Ayrıca Revize Addenbrook Kognitif Değerlendirme Bataryası (ACE-R) (Ek-2) ve Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE) uygulandı. Bütün gruplardaki olgulara Beck depresyon ölçeği (Ek-3) yapıldı. Nörokognitif testler tecrübeli ve bu konuda eğitimli bir nörolog tarafından yapıldı (HD) (88).

ECAS testinde yer alan sözel akıcılık skoru literatürde kabul edilen aralıklar dahilinde hesaplandı. Bu çalışmanın diğer ayağını ECAS testinin Türk popülasyonundaki geçerlilik ve güvenilirliği oluşturmaktadır. Geçerlilik ve güvenilirlik çalışması tamamlandığında Türkiye’de saptanan ara değerler ile olguların sözel akıcılık indeksleri tekrar hesaplanacaktır.

3.3.2. P300 Kaydının Alınışı

Yemek yedikten en az 1 saat sonra, dinlenmiş, yoğun olmayan olguların aydınlatılmış onamları alındı. Bütün olgulara işlemin tüm basamakları anlatıldı ve test ile ilgili ayrıntılı bilgi verildi. P300 kayıtları Nihon Kohden cihazında MEB Mainment yazılımı aracılığıyla alındı.

Ekran 20 mikrovolt/div, süpürme hızı 0.5 saniye olarak ayarlandı. 100 dB ve 95 dB olmak üzere 2 farklı işitsel uyarı verildi. Örneklem frekansı 1000 mikro saniye olarak ayarlandı. Toplamda 30 hedef uyarı verildi. Uyarılar, hastanın sesleri net bir şekilde duyabildiği kulaklarına yerleştirilen bir kulaklık aracılığıyla verildi. Kayıt başlatılmadan önce olgulara her iki ses dinletildi, aradaki fark ve hangi sesi sayması gerektiği anlatıldı. Hedef uyarı geçtiğinde yüksek sesle sayması gerektiği belirtildi. Olguların verilen talimatları uygun bir şekilde yerine getirdikleri görüldüğünde kayıt başlatıldı. Kayıt elektrotları Fz, Cz, ve Pz bölgelerine, referans elektrotlar olan A1 ve A2 ise kulak memelerine yerleştirildi. Elektrotlar yerleştirilmeden önce saçlı deri önce alkolle temizlendi ardından Nuprep jel ile deri direncini kırmak için iyice silindi. Disk elektrotlar pasta yardımıyla hedef bölgelere yerleştirildi. Elektrotların üstü pamuk ile kaplandı. Direncin 15 KOhm dan düşük olduğu görüldüğünde kayda başlandı. Toplamda 30 hedef uyarı verildi. Oluşan P300 dalgasının latans ve amplitüdü değerlendirildi.

3.4. Verilerin Analizi ve İstatistik

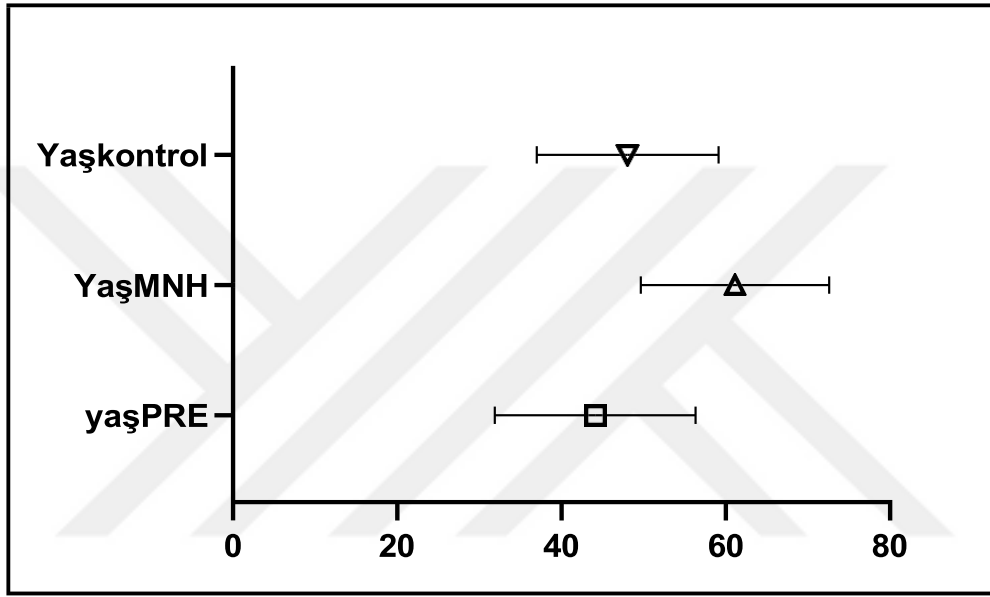
Her bir olgunun nörofizyolojik kayıt dosyası çıkartıldı. P300 verilerine ait istatistiksel analiz MATLAB programı aracılığıyla gerçekleştirildi. İstatistiksel analiz Kruskal-Wallis testi ile yapıldı. Birden çok grup karşılaştırılmasında hangi gruplar arasında farkın olduğunu anlamak için Dunn testi yapıldı. Grafikler GraphPed ile çizildi.

3.5. Etik Kurul Onayı

Bu tez çalışması Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 26.04.2023 tarih ve KAEK-377 sayılı onayı alınarak yapılmıştır (Ek-4).

4. BULGULAR

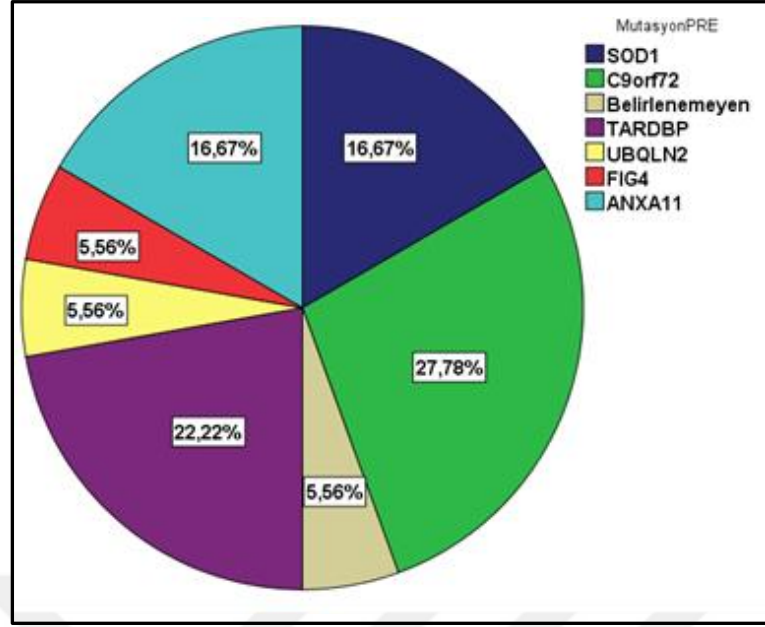
Yaş ortalamaları 44.11 ± 2.8 olan 18 presemptomatik, 61.14 ± 3.0 olan 15 ALS hastası, 48.07 ± 2.8 olan 15 sağlıklı kontrol olgusu çalışmaya dahil edilmiştir. Presemptomatik grup ile sağlıklı kontrollerin yaşları arasında bir fark saptanmamıştır ($p=0.7$) (Grafik 4.1).



Grafik 4.1. Presemptomatik, ALS ve sağlıklı kontrol gruplarının yaş ortalamaları $\pm$ SD

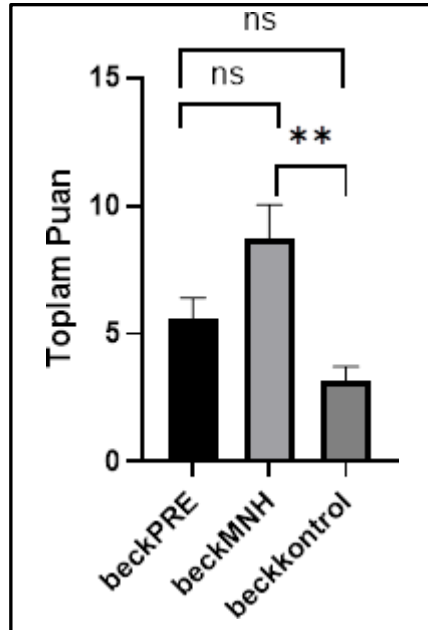
Sağlıklı kontrollerin %33,3'ü erkek ($n=5$), %66,7'si kadın ($n=10$) idi. Presemptomatikler grubunun %44,4'ü ($n=8$) erkeklerden, %55,6'sı ($n=10$) kadınlardan, ALS grubu ise %78,6'sı ($n=11$) erkeklerden, %21,4'ü ($n=3$) kadınlardan oluşmaktaydı.

Presemptomatik grupta saptanan mutasyonların dağılımı; %16,67 ($n=3$) SOD1, %27,78 ($n=5$) C9orf72, %5,56 ($n=1$) belirlenemeyen, %22,22 ($n=4$) TARDBP, %5,56 ($n=1$) UBQLN2, %5,56 ($n=1$) FIG4, %16,67 ($n=3$) ANXA11 şeklindeydi (Grafik 4.2).



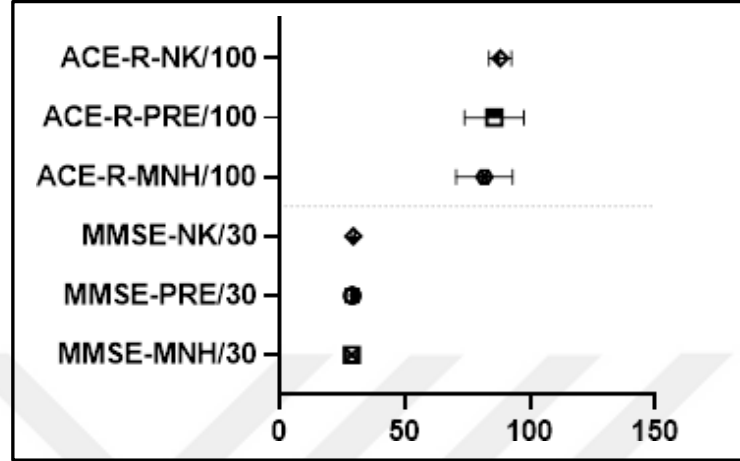
Grafik 4.2. Preseptomatik gruptaki olgularda saptanan mutasyonların dağılımı

Beck depresyon ölçeği skalaları karşılaştırıldığında ALS grubu 8.7 ± 1.3 ve sağlıklı 3.1 ± 0.5 kontroller arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0.0021$) (Grafik 4.3).



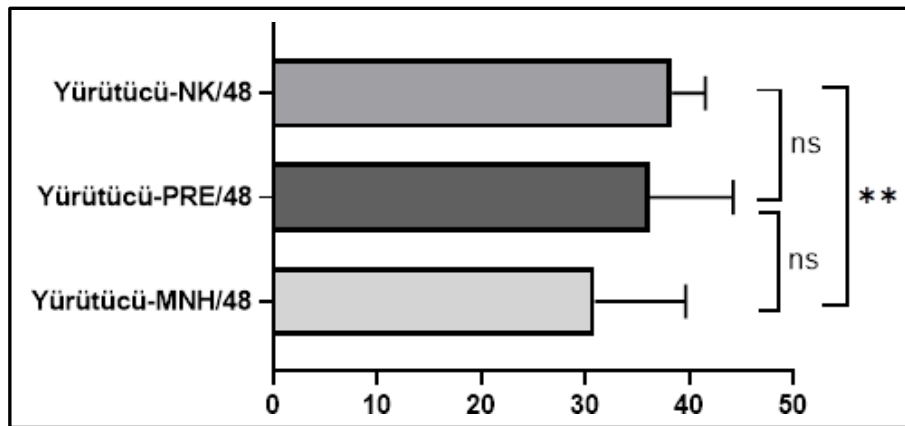
Grafik 4.3. Preseptomatik, ALS ve sağlıklı kontrol grubunun Beck depresyon skalası puanları, PRE: preseptomatik, MNH: motor nöron hastaları, NS: non-significant

Preseptomatik grup, ALS grubu ve sağlıklı kontrollerin MMSE ve ACE-R toplam puanları açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (hepsi için $p>0.05$) (Grafik 4.4).



Grafik 4.4. Preseptomatik, ALS ve sağlıklı kontrol grubu ACE-R ve MMSE skor ortalamaları $\pm$ SEM, PRE: preseptomatik, MNH: motor nöron hastaları, NK: normal kontrol

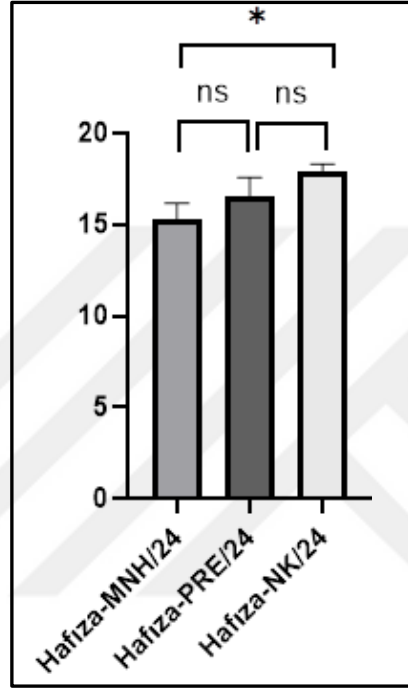
ALS grubu ile sağlıklı kontrollerin ECAS testi parametrelerinden yürütücü fonksiyon puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0.0086$). Preseptomatikler ile bu iki grup karşılaştırıldığında fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Grafik 4.5).



Grafik 4.5. Preseptomatik, ALS ve sağlıklı kontrol gruplarının yürütücü fonksiyon ECAS parametreleri ortalamaları $\pm$ SEM, PRE: preseptomatik, MNH: motor nöron hastaları, NS: non-significant

ECAS dil, sözel akıcılık ve görsel uzamsal fonksiyonlar açısından her üç grup arasında bir fark saptanmamıştır (hepsi için $p>0.05$).

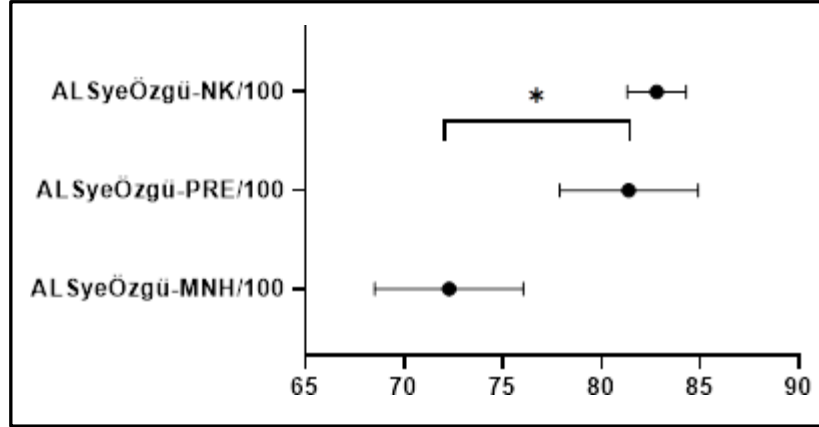
ALS grubu ve sağlıklı kontroller arasında ECAS hafıza puanları açısından anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.04$) (Grafik 4.6).



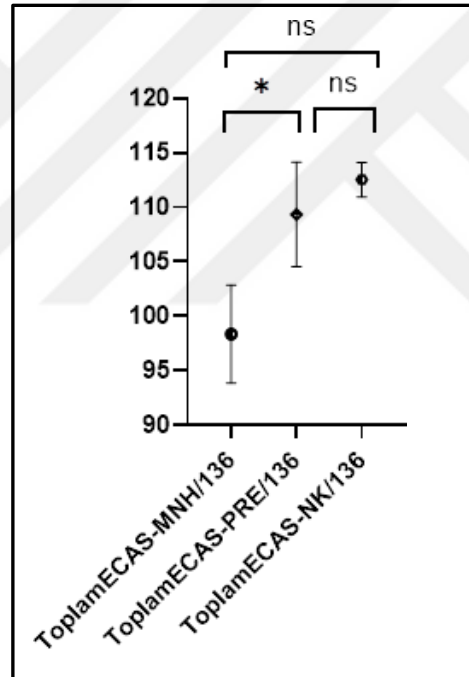
Grafik 4.6. Preseptomatik, ALS ve sağlıklı kontrol gruplarının hafıza ECAS parametreleri ortalamaları±SEM, PRE: preseptomatik, MNH: motor nöron hastaları, NK: normal kontrol, NS: non-significant

ALS'ye özgü olmayan ECAS puanları açısından her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

ALS'ye özgü ECAS ve toplam ECAS puanları açısından ALS grubu ile preseptomatik grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır, (sırasıyla $p=0.03$, $p=0.01$) (Grafik 4.7 ve Grafik 4.8).



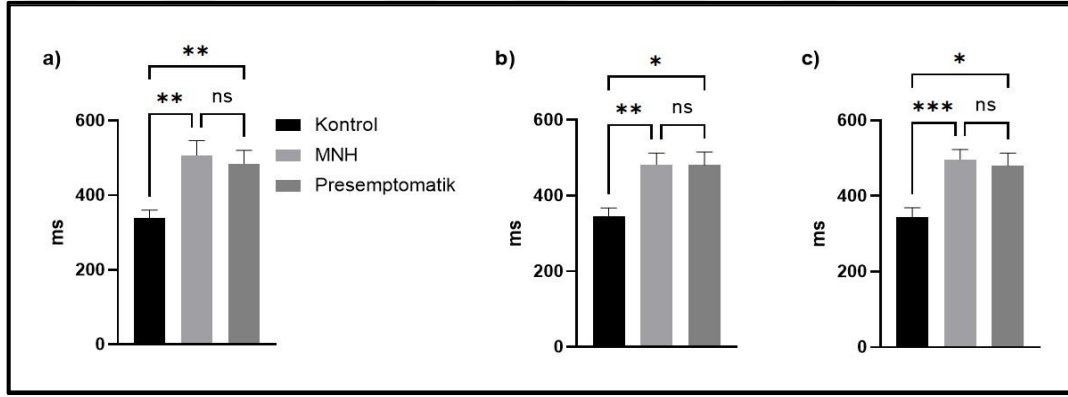
Grafik 4.7. Preseptomatik, ALS ve sağlıklı kontrol gruplarının ALS'ye özgü ECAS parametreleri ortalamaları $\pm$ SEM, PRE: preseptomatik, MNH: motor nöron hastaları, NK: normal kontrol



Grafik 4.8. Preseptomatik, ALS ve sağlıklı kontrol gruplarının toplam ECAS parametreleri ortalamaları $\pm$ SEM, PRE: preseptomatik, MNH: motor nöron hastaları, NK: normal kontrol NS: non-significant

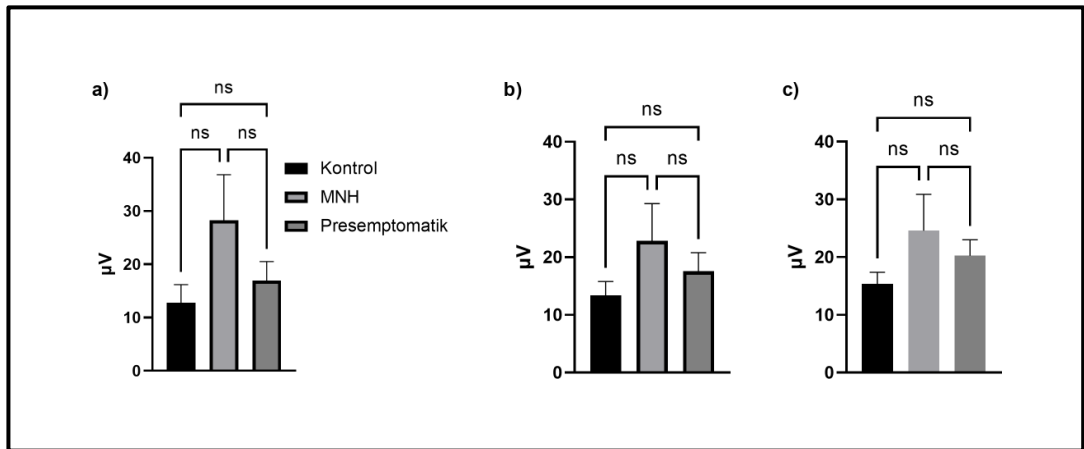
ALS hastalarının Fz, Cz, Pz P300 latansları 507.1 ± 39.76 , 482.3 ± 30.08 , 496.6 ± 26.01 sağlıklı kontroller 338.7 ± 21.77 , 345.5 ± 21.77 , 344.8 ± 23.93 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı uzun saptanmıştır ($p=0.0012$, $p=0.0026$, $p=0.0008$). Preseptomatik grubun Fz, Cz ve Pz P300 latansları 484.7 ± 35.62 , 480.3 ± 34.94 , 480.6 ± 33.19 ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında

istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0.0096$, $p=0.0169$, $p=0.0193$). Preseptomatik grup ile ALS grubu arasında Fz, Cz ve Pz P300 latansları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.9999$, $p>0.9999$, $p=0.7787$). ALS grubunda Fz, Cz ve Pz amplitüdleri, preseptomatik ve normal kontrol grubundan daha yüksek saptanmıştır. Ancak Fz, Cz ve Pz P300 amplitüdleri açısından bakıldığında ALS grubu, preseptomatik grup ve sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Grafik 4.9 ve Grafik 4.10). Preseptomatik, motor nöron hastası ve sağlıklı kontrole ait P300 traseleri Şekil 4.1’de gösterilmiştir. Preseptomatik, motor nöron grubu ve sağlıklı kontrol grubuna ait P300 traselerinin ortalamaları Şekil 4.2’de gösterilmiştir.

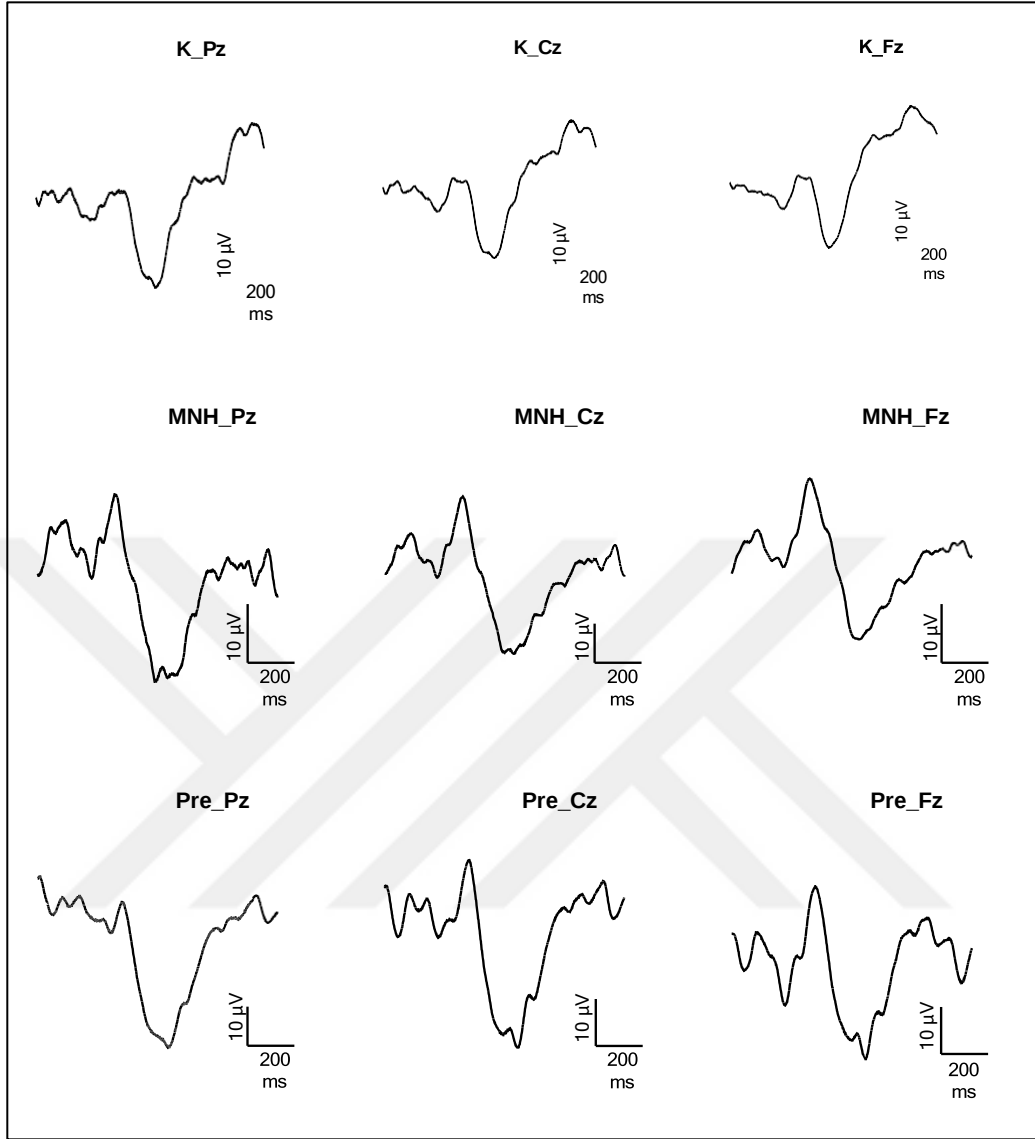


Grafik 4.9. Preseptomatikler, ALS ve sağlıklı kontrol grubunun P300 latansları.

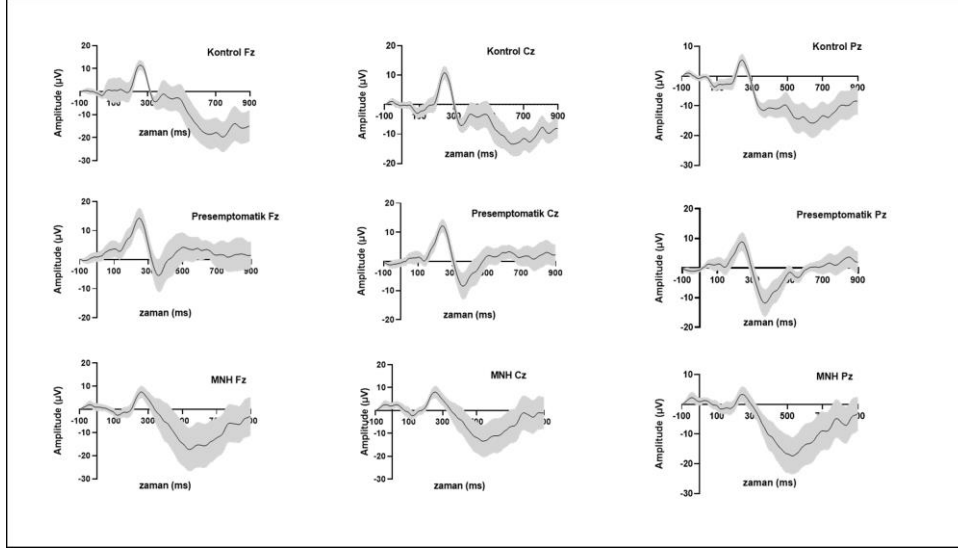
a) Fz P300 latansı, b) Cz P300 latansı, c) Pz P300 latansı



Grafik 4.10. Preseptomatikler, ALS ve sağlıklı kontrol grubunun P300 amplitüdleri. a) Fz P300 amplitüdü, b) Cz P300 amplitüdü, c) Pz P300 amplitüdü



Şekil 4.1. Presempomatik, motor nöron hastası ve sağlıklı kontrole ait P300 traseleri. K: kontrol, Pre: presempomatik, MNH: motor nöron hastası



Şekil 4.2. Preseptomatik, motor nöron ve sağlıklı kontrol gruplarına ait P300 trase ortalamaları $\pm$ SEM, gri aralık standart hata aralığını göstermekte, Fz: frontal, Pz: parietal, Cz: santral

Çalışmamızda kullanılan tüm veriler Tablo 4.1 ve Tablo 4.2’de toplu olarak ayrıca verilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmaya ait tüm veriler (1)

Eğitim-MNH (yıl)	Eğitim-PRE (yıl)	Eğitim-NK (yıl)	beckPRE	beckMNH	beckkontrol	beckPREkategorisi	beckMNHkategorisi	beckkontrollkategorisi	yaşPRE	YaşMNH	Yaşkontrol	MutasyonPRE	MutasyonMNH	CinsiyetPRE	CinsiyetMNH	Cinsiyetkontrol	ALSFRSR	başlangıç semptomuMNH	MNH hastalık süresi(ay)	MMSE-MNH/30	ACE-R-MNH/100	Dil-MNH/28	SözelA-MNH/24	Yürütücü-MNH/48	ALSyeÖzgu-MNH/100	Hafıza-MNH/24	Gö.U-MNH/12	ALSyeÖzguOlmayan-MNH/36	ToplamECAS-MNH/136	MMSE-PRE/30	ACE-R-PRE/100	Dil-PRE/28	SözelA-PRE/24	Yürütücü-PRE/48	ALSyeÖzgu-PRE/100	Hafıza-PRE/24	Gö.U-PRE/12	ALSyeÖzguOlmayan-PRE/36	ToplamECAS-PRE/136	MMSE-NK/30	ACE-R-NK/100	Dil-NK/28	SözelA-NK/24	Yürütücü-NK/48	ALSyeÖzgu-NK/100	Hafıza-NK/24	Gö.U-NK/12	ALSyeÖzguOlmayan-NK/36	ToplamECAS-NK/136
5	11	11	6	7	3	1	1	1	24	58	44	SOD1	Çalışılmadı	E	E	K	46	Bulber	7	29	86	28	10	34	72	15	12	27	99	30	89	28	20	41	89	17	12	29	114	30	86	28	14	37	79	18	10	28	10
5	5	11	1	2	3	1	1	1	35	70	49	C9orf72	Çalışılmadı	E	E	K	44	Bulber	6	30	83	27	14	33	74	15	11	26	100	30	87	28	20	37	85	16	12	28	111	29	82	27	12	30	69	16	12	28	97
11	15	11	2	13	9	1	2	1	78	68	53	Belirlenememiş	Çalışılmadı	E	E	K	40	Servikal	36	29	78	22	10	30	62	14	6	20	82	19	47	13	10	7	30	3	6	9	39	30	81	27	12	40	79	17	12	29	10
5	11	13	11	1	1	2	1	1	35	63	29	SOD1	SOD1	K	E	K	46	Lomber	6	30	92	28	22	40	90	19	12	31	12	30	91	27	10	40	77	17	12	29	104	30	92	28	20	37	85	17	12	29	11
3	11	5	7	21	5	1	3	1	38	40	56	C9orf72	SOD1	K	E	K	28	Lomber	12	30	90	28	22	19	69	19	12	31	100	30	85	24	20	38	82	19	12	31	111	29	90	26	22	40	88	19	12	31	11
11	11	5	8	7	0	1	1	1	52	43	41	TARDBP	Çalışılmadı	K	E	E	42	Lomber	24	29	88	28	22	38	88	19	12	31	119	30	92	26	20	35	81	18	12	30	111	30	92	28	18	39	85	17	12	29	11
5	14	5	2	6	3	1	1	1	48	69	48	SOD1	FIG4	K	E	E	39	Lomber	48	28	71	24	14	23	61	15	10	25	86	30	92	28	22	39	89	18	12	30	114	28	85	26	18	33	77	20	12	32	10
8	16	5	6	10	3	1	2	1	42	77	63	UBQLN2	TARDBP	E	K	E	41	Lomber	12	29	77	26	12	32	70	14	12	26	96	30	94	28	22	41	91	22	12	34	124	30	91	28	22	42	92	16	11	27	11
15	3	7	2	8	3	1	1	1	50	48	25	TARDBP	Çalışılmadı	K	K	E	38	Servikal	20	30	88	28	16	40	84	7	9	16	100	30	86	25	22	36	83	20	12	32	114	30	92	28	14	41	83	21	12	33	11
11	14	11	8	10	3	1	2	1	37	78	60	C9orf72	Belirlenememiş	E	E	K	39	Servikal	6	22	50	18	8	9	35	11	8	19	54	29	85	28	18	37	83	15	11	26	104	29	88	28	14	40	82	16	12	28	11
11	15	15	6	6	1	1	1	1	58	64	58	FIG4	Çalışılmadı	E	E	K	38	Servikal	42	29	82	24	20	38	82	17	12	29	111	26	65	24	8	28	60	9	9	18	78	30	94	27	22	41	90	19	12	31	12
13	11	12	8	10	6	1	2	1	57	59	56	TARDBP	Çalışılmadı	K	K	E	30	Lomber	48	30	77	26	14	31	71	16	11	27	98	30	90	28	24	36	88	15	12	27	114	30	94	28	18	41	87	19	12	31	11
5	13	12	6	13	1	1	2	1	36	61	50	C9orf72	Çalışılmadı	K	E	K	34	Servikal	48	30	91	26	14	30	70	17	12	29	99	30	90	28	20	38	84	22	12	34	114	30	82	28	14	38	80	18	12	30	11
15	12	6	0	8	2	1	1	1	42	58	52	ANXA11	Çalışılmadı	E	E	K	46	Lomber	60	30	92	28	20	36	84	16	12	28	112	30	86	27	22	37	86	14	12	26	111	30	86	28	20	37	85	18	12	30	11
	13	11	0		4	1		1	44		37	ANXA11		K		K														30	91	27	18	41	86	18	12	30	114	29	87	28	14	39	81	18	12	30	11
	14		12			2			39			ANXA11		K																30	95	28	24	43	95	17	12	29	124										
	14		8			1			32			C9orf72		E																30	96	28	24	41	93	21	12	33	124										
	11		7			1			47			TARDBP		K																30	83	26	20	37	83	16	12	28	111										

Tablo 4.2. Çalışmaya ait tüm veriler (2)

Kontrol Fz latans (ms)	MNH Fz latans (ms)	PreFz latans (ms)	Kontrol Cz latans (ms)	MNH Cz latans (ms)	Pre Cz latans (ms)	Kontrol Pz latans (ms)	MNH Pz latans (ms)	Pre Pz latans (ms)	Kontrol Fz amplitüd (µV)	MNH Fz amplitüd (µV)	Pre Fz amplitüd (µV)	Kontrol Cz amplitüd (µV)	MNH Cz amplitüd (µV)	Pre Cz amplitüd (µV)	Kontrol Pz amplitüd (µV)	MNH Pz amplitüd (µV)	Pre Pz amplitüd (µV)
348	470	720	349	471	719	387	657	830	1,75	5,05	46,45	4,15	2,85	35,7	13,25	6,85	31,1
350	444	659	346	447	701	346	557	801	10,05	9,3	18,15	12,05	11,15	26,75	11,9	12,5	10
355	654	474	340	648	674	361	752	561	5,3	69,8	26,45	18,85	68,15	33,85	20,35	69,25	43,15
352	707	343	436	710	343	435	801	492	25,55	11,75	3,05	20,3	10,9	12,75	16,1	9,8	18,35
457	330	379	457	271	373	467	469	470	1	3,1	6,4	4,1	5,95	9,6	7,25	8,05	17,6
206	497	380	198	504	381	183	569	481	5,3	108,95	41,45	6,1	76,55	43,6	4,8	69,95	44,9
384	887	374	381	585	387	386	630	494	17	48,15	15,6	14,15	30,85	10,8	24,25	29,4	16,25
336	425	461	332	443	473	291	643	586	8,85	16,1	3,6	6,05	13,15	8,15	10,75	15,25	16,7
175	442	391	209	412	381	174	506	486	10,65	22,35	19,05	5,05	20,25	17,75	13,3	18,35	27,75
398	381	700	394	380	692	391	496	790	12	1,45	1,95	10,3	2,05	0,75	10,2	0,9	5,65
193	517	452	194	513	451	200	605	551	13,5	41,4	49,45	27,4	37,55	44,75	21,4	41,55	29,6
352	385	405	349	385	400	354	485	496	0,35	2,05	3,55	4,5	4,75	1,9	5,95	7,8	12,5
441	510	807	441	511	797	441	611	845	12	51,7	22,2	12,3	33,55	8,25	12,95	48,7	8,5
394	451	452	394	472	447	394	572	543	54,25	4,55	6,5	34,35	1,5	11,65	29,1	6	22,15
339		348	362		341	362		432	13,65		1,2	21,25		11,6	28,9	6,85	19,9
		659			565			664			13,95			3,45			1,2
		357			351			459			15,85			21			22,55
		364			370			469			9,7			13,55			16,5

5. TARTIŞMA

ALS geleneksel olarak saf bir motor hastalığı olarak tanımlansa da, ALS'nin çoğu hastada bir dizi bilişsel eksikliği de içeren multisistemik bir hastalık olduğu ve küçük bir oranının (%5-15) frontotemporal demans (FTD) kriterlerini karşıladığı yönünde kanıtlar birikmiştir. ALS'deki bilişsel bozuklukların sıklığı, şiddeti ve türleri büyük ölçüde değişiklik gösterir. Bunun nedeni kısmen hastaların kaynağında ve farklı ALS hasta serilerinde bilişi değerlendirmek için kullanılan farklı yöntemlerde yatmaktadır. İlk raporlar, bilişsel bozulmanın yaygınlığının yaklaşık %1-4 olduğunu öne sürmüştür (89-91), ancak şimdiye kadarki en büyük çalışmalardan biri demanssız hastaların %36'sında önemli bir bilişsel bozulma bulmuştur (92). Daha yakın tarihli çalışmalarda, demans olmaksızın ALS'de bilişsel eksikliklerin hastaların %50'sine kadarında görüldüğü bildirilmiştir (93-95). Hastalığın kendisiyle ilişkili ciddi fiziksel engeller nedeniyle ALS'li hastalarda bilişsel değerlendirme zor olsa da, en tutarlı şekilde bildirilen bilişsel değişiklikler frontal yönetici işlevleri, yani sözel akıcılık, zihinsel esneklik, dikkat, çalışma belleği, planlama ve soyut muhakeme ile ilgilidir. Bellek ve dil işlev bozuklukları da mevcuttur, ancak daha az derecede bildirilmiştir (96). Elamin ve ark. başlangıçta kognitif bozukluğu olan ALS hastalarının kognisyonlarındaki bozulmanın, başlangıçta kognitif bozukluğu olmayan hastalara göre daha hızlı olduğu saptamışlardır. Ayrıca başlangıçta kognisyonu normal olan hastaların motor fonksiyonlardaki düşüşün de daha yavaş olduğu bildirilmiştir (97).

Wheaton ve ark. nöropsikolojik testlerle yaptıkları değerlendirmede familial ALS'deki kognitif bozukluğun sporadik ALS olgularıyla benzer olduğunu saptamışlardır (98). Çalışmamızda ALS grubuna dahil edilen olgular hem sporadik hem de ailesel ALS olgularından oluşmuştur. Familial ALS olgularında 2 tane SOD1, 1 tane FIG4, 1 tane de TARDBP mutasyonu saptanmıştır. Literatürle uyumlu bir şekilde bu olguların sağlıklı kontrollerden anlamlı bir şekilde farklı bir kognitif tutulumları saptanmıştır. ECAS testinde yürütücü işlevler ve hafıza parametre skorları sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır. Paulus ve ark. ALS hastalarında özellikle dikkat ve yönetici işlevlerde bilişsel bozulma hipotezini doğrulayarak motor alanların ötesinde daha kapsamlı bir

dejenerasyon olduğunu bildirmişlerdir (65). Crockford ve ark. ALS hastalarında ECAS ile yaptıkları değerlendirmede hastalığın evresiyle kognitif bozukluğun şiddeti arasında bir ilişki saptamışlardır. Bu bulgularla kognitif tutulumun ALS hastalığının bir parçası olduğu, hem evrelemede hem de tanı kriterlerinde yerini alması gerektiğini vurgulamışlardır (99). Chiara ve ark. çalışmalarında hastalık süresi ve fonksiyonel oran skalası gibi klinik parametreler ile nöropsikolojik testler arasında korelasyon saptamışlardır (100). Çalışmamızda hastalığın süresi ve ALSFRS-R skorlarıyla korelasyon saptanmamıştır. Bunun sebebi çalışmaya dahil edilen ALS hastalarının sınırlı ve izole bir motor tutulumunun olması olabilir. Chio ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada ALS'nin motor ve kognitif bileşenlerinin paralel bir şekilde kötüleştiğini göstermişlerdir. Bulber tutulum eklendiğinde kognitif bozulmanın daha belirgin hale geldiğini bildirmişlerdir. Aynı zamanda bu çalışma ALS'deki tutulumun bölgesel olarak yayılım şeklinde, kortiko-efferen yayılım modeliyle açıklanabileceğini bildirmişlerdir (101). Kohortumuzdaki olguların yalnız 3 tanesinde bulber tutulum mevcuttu. Bu olgulardan 2 tanesi bulber başlangıçlı idi. ECAS skorlarının klinik parametrelerle korele olmaması bu sebeplerle ilişkili olabilir.

ALS hastalarında motor alanların ötesinde daha yaygın bir etkilenmemin olduğu bildirilmiştir. Bu da literatürde belirtilen ALS hastalarındaki kognitif tutulumun varlığıyla uyumlu bir bulgudur. ALS ciddi fiziksel engellere neden olduğundan ve böyle bir durumun nöropsikolojik testleri etkileyebileceğinden, P300'ün ciddi fiziksel eksiklikler mevcut olduğunda biliş ve dikkatin değerlendirilmesi için yararlı bir araç olacağı ifade edilmiştir (65). Gil ve ark. N200 ve P300 latanslarının ALS hastalarında daha uzun olduğunu bildirmişlerdir. Miinte ve ark. da yaptıkları çalışmada sALS olgularında P300 amplitüdünün ufaldığını ve latanslarının normal kontrollere göre daha uzun bulduklarını belirtmişlerdir (62, 64, 102). Yine P300 amplitüdü ve hastalık süresi ile de korele bulmuşlardır. ALS hastalarının nöropsikolojik ve olaya ilişkin potansiyeller profilini ortalama olarak çalışma belleğinin merkezi yönetici bileşeninde hafif bir işlev bozukluğu ile uyumlu bulmuşlardır (100). Daha önceki çalışmalar ALS hastalarında subklinik kognitif fonksiyonlarda bozulmanın bir işaretleyicisi olabilecek P300 amplitüdünde ufalma saptamışlardır. Bu da aslında frontal ağlardaki bozukluğa işaret ediyor

olabilir. Yine erken evre sporadik ALS hastalarında olaya ilişkin potansiyeller ile yapılan değerlendirmede anlamlı derecede uzamış latanslar saptanmıştır (52, 63, 103, 104). Çalışmamızda ALS hastalarının Fz, Cz ve Pz P300 latansları literatürle uyumlu bir şekilde normal kontrollerden uzun bulunmuştur. Bu hastalarda kognitif tutulumu destekler niteliktedir. Ancak bu gruptaki olguların Fz, Cz ve Pz amplitüdüleri normal kontrol grubundan daha yüksek bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. P300 amplitüdünü etkileyen çeşitli faktörler mevcuttur. Hedeflenenin ortaya çıkma olasılığı, iki uyarının sunulması arasında geçen zaman miktarı, alışma etkisi, dikkat ve motivasyon sorunları ve görev zorluğu gibi faktörler amplitüdü etkileyen faktörler arasındadır (96, 105, 106). Özellikle, P300 genliği, hedef uyarı için olasılık yaklaşık %10'luk değerlere ayarlandığında, oldukça olası olayların varlığında azaltılabilir. Ayrıca, iki uyarı arasındaki zaman miktarı ne kadar kısaysa, P300 genliği o kadar düşük olur. P300 genliği, aynı öğeyi tekrar tekrar sunduğunda ortaya çıkabilen, ancak yalnızca kısa bloklar arası aralıklar ve birçok deneme bloğu kullanıldığında ortaya çıkabilen alışkanlık etkileriyle de azaltılabilir (96, 107). Son olarak, dikkat yeteneklerinde azalma ve yüksek görev karmaşıklığı ile yorgunluk etkileri P300 genliğinde azalmaya neden olabilir (96). Ayrıca biyolojik faktörler P300 genliğini ve gecikmesini etkiler (108). Doğal faktörler (örneğin sirkadiyen, yani vücut sıcaklığı ve kalp hızı, mevsimsel ve adet döngüleri), çevresel olarak indüklenen faktörler (egzersiz, yorgunluk, uyuşturucular ve alkol bağımlılığı), yaş, cinsiyet, el kullanımı ve genetik bileşenler arasında ayırım yapmıştır. Biyolojik OİP etkileri, deneklerin bu değişkenlerin çoğu açısından benzer şekilde değerlendirilmesini sağlayarak azaltılabilir (96).

Literatürde presemptomatik ALS ile ilişkili gen mutasyonu taşıyan ancak sağlıklı, hiçbir yakınması olmayan olguları nörokognitif açıdan değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmadaki amacımız genetik mutasyon taşıyan bu sağlıklı bireyleri nörokognitif açıdan değerlendirmektir. ECAS parametrelerinden olan, dil, sözel akıcılık, yürütücü işlevler, hafıza ve görsel-uzamsal fonksiyonlar açısından presemptomatikler ile sağlıklı kontroller ve ALS grubu açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yalnızca ALS'ye özgü skor ve toplam ECAS skoru açısından ALS grubu ile presemptomatikler arasında anlamlı bir fark saptanmıştır.

Fz, Cz ve Pz latansları açısından ALS grubu ile fark saptanmaz iken, sağlıklı kontroller ile anlamlı bir fark saptanmıştır. Bu bulgu, ALS geni taşıyan bu bireylerde henüz motor tutulum ortaya çıkmadan dejeneratif sürecin kognisyon ağını etkilemiş olabileceğini desteklemektedir. Her üç grubun amplitüdleri arasında fark saptanmamasına karşın sağlıklı kontrollerin Fz, Cz ve Pz amplitüdleri hem ALS grubundan hem de presemptomatik grubundan daha ufak saptanmıştır. En yüksek amplitüde sahip grup ALS olgularından oluşmaktaydı. Literatürde P300 genliğini etkileyen birçok faktöre değinilmiştir. Ancak çalışmalarda ALS hastalarında amplitüdün ufaldığı bildirilmektedir. Bizim çalışmamızdaki bulgu ALS olgularının test için daha motive olması nedeniyle de olabilir.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

ALS ile ilgili gen mutasyonu taşıyan ancak kognitif ve motor semptomu olmayan bireylerin P300 latansları sağlıklı kontrollerden farklı saptanmıştır. Bu bulgu, ALS'nin motor bulgularından önce kognitif tutulumunun varlığını desteklemektedir. Olgu sayısının artırılarak daha geniş kohortlarla çalışmanın genişletilmesinin gerekli olduğu kanısındayız.



7. ÖZET

Preseptomatik ALS ile İlişkili Gen Mutasyonu Taşıyan Bireylerin P300 ile Nörokognitif Açıdan Değerlendirilmesi

ALS kötü prognozlu nörodejeneratif bir hastalıktır. Son zamanlardaki çalışmalar ALS’de dejenerasyonun sadece motor sistemle sınırlı olmadığını, çok daha geniş ve yaygın bir etkilenmenin varlığını göstermektedir. ALS’de bilişsel bir bozukluğun da varlığı birçok çalışmada ortaya konulmuştur. Hatta yapılan çalışmalar kognitif etkilenmenin motor semptomlardan daha önce ortaya çıktığını göstermektedir. Bu bilgiler ALS hastalığına bakış açısını belirli ölçüde değiştirmiştir. Çalışmamızda ALS’ye sebep olduğu bilinen gen mutasyonu taşıyan ancak henüz semptomu olmayıp ve muayenesi normal olan preseptomatik bireyleri nörofizyolojik olarak olaya ilişkin endojen potansiyeller ile inceledik. Olguları bilişsel tutulum ve nöropsikiyatrik yönünden ALS için geliştirilmiş testler ile değerlendirdik.

Çalışmaya 18 preseptomatik olgu, Gold Coast kriterlerine göre ALS tanısı konulan 14 hasta ve 15 sağlıklı kontrol katılmıştır. Bütün olgulara MMSE, ACE-R, ECAS ve Beck depresyon ölçeği uygulandı. Olaya ilişkin endojen potansiyellerden işitsel uyarımla oluşturulan P300 çalışıldı. Oluşan P300 dalgasının latans ve amplitüdü değerlendirildi.

ALS hastaları sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldıklarında ECAS yürütücü fonksiyonlar ve hafıza skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde farklı bulunmuştur. ALS hastalarının P300 latansları sağlıklı kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı derecede uzundur. Yine preseptomatik bireylerin P300 latansları sağlıklı kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bulunmuştur. ALS ve preseptomatiklerin latansları arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildir. P300 amplitüdlere açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulgular ALS ile bağıntılı gen mutasyonu taşıyan bireylerin bilişsel yönden normallerden farklılıklar gösterdiğini ve erken dönem bulgu yönünden izlenmelerinin önemli olabileceğini,

biyobelirteç olarak aday nörofizyolojik yöntem olarak değerlendirilebileceğini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: ALS, Kognitif Bozukluk, P300, Preseptomatik, OİEP



8. ABSTRACT

Neurocognitive Evaluation of Presymptomatic Individuals Carrying ALS-Associated Gene Mutations Using P300

ALS is a neurodegenerative disease with a poor prognosis. Recent studies have shown that degeneration in ALS is not limited to the motor system, but has a much broader and more widespread effect. The existence of a cognitive disorder in ALS has also been demonstrated in many studies. In fact, studies have shown that cognitive effects occur before motor symptoms. This information has changed the perspective on ALS to a certain extent. In our study, we examined presymptomatic individuals who carry the gene mutation known to cause ALS but who do not yet have symptoms and whose examinations are normal, neurophysiologically with event-related endogenous potentials. We evaluated the cases with tests developed for ALS in terms of cognitive involvement and neuropsychiatric conditions.

18 presymptomatic cases, 14 patients diagnosed with ALS according to the Gold Coast criteria, and 15 healthy controls participated in the study. MMSE, ACE-R, ECAS, and Beck depression scale were applied to all cases. P300 generated by auditory stimulation from event-related endogenous potentials was studied. The latency and amplitude of the resulting P300 wave were evaluated. When ALS patients were compared with healthy controls, a statistically significant difference was found in terms of ECAS executive functions and memory scores. ALS patients' P300 latencies were statistically significantly longer than healthy controls.

Again, presymptomatic individuals' P300 latencies were statistically significantly longer than healthy controls. The difference between ALS and presymptomatic individuals' latencies was not statistically significant. No statistically significant difference was found in terms of P300 amplitudes. These findings support the idea that individuals carrying ALS-related gene mutations differ from normals in terms of cognition and that it may be important to monitor

them for early findings, and that they can be evaluated as a candidate neurophysiological method as a biomarker.

Key Words: ALS, Cognitive Impairment, P300, Presymptomatic, ERP



9. KAYNAKLAR

1. Strong MJ. Progress in clinical neurosciences: the evidence for ALS as a multisystems disorder of limited phenotypic expression. *Can J Neurol Sci* 2001; 28(4): 283-98. doi: 10.1017/s0317167100001505
2. Robberecht W, de Jong J. Amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2000; 256: 3.
3. Al-Chalabi A, van den Berg LH, Veldink J. Gene discovery in amyotrophic lateral sclerosis: implications for clinical management. *Nat Rev Neurol* 2017; 13(2): 96-104. doi: 10.1038/nrneurol.2016.182
4. Goetz CG. Amyotrophic lateral sclerosis: early contributions of Jean-Martin Charcot. *Muscle Nerve* 2000; 23(3): 336-43. doi: 10.1002/(sici)1097-4598(200003)23:3<336::aid-mus4>3.0.co;2-l
5. Longinetti E, Fang F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature. *Curr Opin Neurol* 2019; 32(5): 771-6. doi: 10.1097/WCO.0000000000000730
6. Logroscino G, Piccininni M. Amyotrophic Lateral Sclerosis Descriptive Epidemiology: The Origin of Geographic Difference. *Neuroepidemiology* 2019; 52(1-2): 93-103. doi: 10.1159/000493386
7. Aktekin MR, Uysal H. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Turkish J Neurol* 2020; 26(3): 187-96. doi: 10.4274/tnd.2020.45549
8. Hand CK, Rouleau GA. Familial amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2002; 25(2): 135-59. doi: 10.1002/mus.10001
9. Uysal H, Taghiyeva P, Türkay M, Köse F, Aktekin M. Amyotrophic lateral sclerosis in Antalya, Turkey. A prospective study, 2016–2018. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2021; 22(1-2): 101-7. doi: 10.1080/21678421.2020.1817089
10. Alsultan AA, Waller R, Heath PR, Kirby J. The genetics of amyotrophic lateral sclerosis: current insights. *Degener Neurol Neuromuscul Dis* 2016; 6: 49-64. doi: 10.2147/DNND.S84956
11. Camu W, Khoris J, Moulard B, Salachas F, Briolotti V, Rouleau G, et al. Genetics of familial ALS and consequences for diagnosis. *J Neurol Sci* 1999; 165(Suppl 1): S21-S6. doi: 10.1016/s0022-510x(99)00022-2
12. Moulard B, Camu W, Malafosse A, Billiard M, Baldy-Moulinier M. [Clinical study of familial forms of amyotrophic lateral sclerosis. Review of the literature] *Rev Neurol (Paris)* 1997; 153(5): 314-24. PMID: 9296165
13. McKusick VA. Online Mendelian inheritance in man: NCBI; 2007.

14. Al-Chalabi A, Fang F, Hanby MF, Leigh PN, Shaw CE, Ye W, et al. An estimate of amyotrophic lateral sclerosis heritability using twin data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81(12): 1324-6. doi: 10.1136/jnnp.2010.207464
15. Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993; 362(6415): 59-62. doi: 10.1038/362059a0
16. Yamashita S, Ando Y. Genotype-phenotype relationship in hereditary amyotrophic lateral sclerosis. *Transl Neurodegener* 2015; 4: 1-13. doi: 10.1186/s40035-015-0036-y
17. Felbecker A, Camu W, Valdmanis PN, Sperfeld A-D, Waibel S, Steinbach P, et al. Four familial ALS pedigrees discordant for two SOD1 mutations: are all SOD1 mutations pathogenic? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81(5): 572-7. doi: 10.1136/jnnp.2009.192310
18. Marangi G, Traynor BJ. Genetic causes of amyotrophic lateral sclerosis: new genetic analysis methodologies entailing new opportunities and challenges. *Brain Res* 2015; 1607: 75-93. doi: 10.1016/j.brainres.2014.10.009
19. Mejzini R, Flynn LL, Pitout IL, Fletcher S, Wilton SD, Akkari PA. ALS genetics, mechanisms, and therapeutics: where are we now? *Front Neurosci* 2019; 13: 1310. doi: 10.3389/fnins.2019.01310
20. Tunca C, Şeker T, Akcimen F, Coşkun C, Bayraktar E, Palvadeau R, et al. Revisiting the complex architecture of ALS in Turkey: Expanding genotypes, shared phenotypes, molecular networks, and a public variant database. *Hum Mutat* 2020; 41(8): e7-e45. doi: 10.1002/humu.24055
21. Juneja T, Pericak-Vance MA, Laing NG, Dave S, Siddique T. Prognosis in familial amyotrophic lateral sclerosis: progression and survival in patients with glu100gly and ala4val mutations in Cu, Zn superoxide dismutase. *Neurology* 1997; 48(1): 55-7. doi: 10.1212/wnl.48.1.55
22. Arai T, Hasegawa M, Akiyama H, Ikeda K, Nonaka T, Mori H, et al. TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 351(3): 602-11. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.10.093
23. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2006; 314(5796): 130-3. doi: 10.1126/science.1134108

24. Ayala YM, Zago P, D'Ambrogio A, Xu Y-F, Petrucelli L, Buratti E, et al. Structural determinants of the cellular localization and shuttling of TDP-43. *J Cell Sci* 2008; 121(22): 3778-85. doi: 10.1242/jcs.038950
25. Buratti E, Baralle FE. The multiple roles of TDP-43 in pre-mRNA processing and gene expression regulation. *RNA Biol* 2010; 7(4): 420-9. doi: 10.4161/rna.7.4.12205
26. Tollervey JR, Curk T, Rogelj B, Briesse M, Cereda M, Kayikci M, et al. Characterizing the RNA targets and position-dependent splicing regulation by TDP-43. *Nat Neurosci* 2011; 14(4): 452-8. doi: 10.1038/nn.2778
27. Ratti A, Buratti E. Physiological functions and pathobiology of TDP-43 and FUS/TLS proteins. *J Neurochem* 2016; 138 (Suppl 1): 95-111. doi: 10.1111/jnc.13625
28. Kwiatkowski Jr T, Bosco D, Leclerc A, Tamrazian E, Vanderburg C, Russ C, et al. Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2009; 323(5918): 1205-8. doi: 10.1126/science.1166066
29. Zou Z-Y, Cui L-Y, Sun Q, Li X-G, Liu M-S, Xu Y, et al. De novo FUS gene mutations are associated with juvenile-onset sporadic amyotrophic lateral sclerosis in China. *Neurobiol Aging* 2013; 34(4): 1312. e1-. e8. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.09.005
30. Zinszner H, Sok J, Immanuel D, Yin Y, Ron D. TLS (FUS) binds RNA in vivo and engages in nucleo-cytoplasmic shuttling. *J Cell Sci* 1997; 110(Pt 15): 1741-50. doi: 10.1242/jcs.110.15.1741
31. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron* 2011; 72(2): 245-56. doi: 10.1016/j.neuron.2011.09.011
32. Zou Z-Y, Zhou Z-R, Che C-H, Liu C-Y, He R-L, Huang H-P. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88(7): 540-9. doi: 10.1136/jnnp-2016-315018
33. Johnsen B, Pugdahl K, Fuglsang-Frederiksen A, Kollewé K, Paracka L, Dengler R, et al. Diagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis: a multicentre study of inter-rater variation and sensitivity. *Clin Neurophysiol* 2019; 130(2): 307-14. doi: 10.1016/j.clinph.2018.11.021
34. Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR, Cui L-Y, de Carvalho M, Eisen A, et al. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clin Neurophysiol* 2020; 131(8): 1975-8. doi: 10.1016/j.clinph.2020.04.005

35. Hannaford A, Pavey N, van den Bos M, Geevasinga N, Menon P, Shefner JM, et al. Diagnostic utility of gold coast criteria in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2021; 89(5): 979-86. doi: 10.1002/ana.26045
36. Masrori P, Van Damme P. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. *Eur J Neurology* 2020; 27(10): 1918-29. doi: 10.1111/ene.14393
37. Dorst J, Ludolph AC, Huebers A. Disease-modifying and symptomatic treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11: 1756285617734734. doi: 10.1177/1756285617734734
38. Priyadarshini S, Ajroud-Driss S. Update on ALS treatment. *Current Treatment Options in Neurology* 2023; 25(7): 199-212. doi: <https://doi.org/10.1007/s11940-023-00757-4>.
39. Štětkařová I, Ehler E. Diagnostics of amyotrophic lateral sclerosis: up to date. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11(2): 231. doi: 10.3390/diagnostics11020231
40. Kiernan MC, Vucic S, Talbot K, McDermott CJ, Hardiman O, Shefner JM, et al. Improving clinical trial outcomes in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2020; 17(2): 104-18. doi: 10.1038/s41582-020-00434-z
41. Cruz MP. Edaravone (Radicava): a novel neuroprotective agent for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Pharmacy and Therapeutics* 2018; 43(1): 25-28. PMID: 29290672
42. Blair HA. Tofersen: first approval. *Drugs* 2023; 83(11): 1039-43. doi: 10.1007/s40265-023-01904-6
43. Ulugut H, Pijnenburg YA. Frontotemporal dementia: Past, present, and future. *Alzheimers Dement* 2023; 19(11): 5253-63. doi: 10.1002/alz.13363
44. The Lund and Manchester Groups, Englund B, Brun A, Gustafson L, Passant U, Mann D, Neary D, et al. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57(4): 416-8. <https://doi.org/10.1136/jnnp.57.4.416>
45. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011; 76(11): 1006-14. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6
46. Erkinen MG, Kim M-O, Geschwind MD. Clinical neurology and epidemiology of the major neurodegenerative diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2018; 10(4): a033118. doi: 10.1101/cshperspect.a033118
47. Antonioni A, Raho EM, Lopriore P, Pace AP, Latino RR, Assogna M, et al. Frontotemporal dementia, where do we stand? A narrative review. *Int J Mol Sci* 2023; 24(14): 11732. doi: 10.3390/ijms241411732

48. Brun A. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. I. Neuropathology. *Arch Gerontol Geriatr* 1987; 6(3): 193-208. doi: 10.1016/0167-4943(87)90021-5
49. Neumann M, Mackenzie IRA. Review: Neuropathology of non-tau frontotemporal lobar degeneration. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2019; 45(1): 19-40. doi: 10.1111/nan.12526
50. Perry DC, Brown JA, Possin KL, Datta S, Trujillo A, Radke A, et al. Clinicopathological correlations in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain* 2017; 140(12): 3329-45. doi: 10.1093/brain/awx254
51. Smith MC. Nerve fibre degeneration in the brain in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23(4): 269-82. doi: 10.1136/jnnp.23.4.269
52. Lange F, Lange C, Joop M, Seer C, Dengler R, Kopp B, et al. Neural correlates of cognitive set shifting in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2016; 127(12): 3537-45. doi: 10.1016/j.clinph.2016.09.019
53. Braak H, Brettschneider J, Ludolph AC, Lee VM, Trojanowski JQ, Tredici KD. Amyotrophic lateral sclerosis-a model of corticofugal axonal spread. *Nat Rev Neurol* 2013; 9(12): 708-14. doi: 10.1038/nrneurol.2013.221
54. Abrahams S, Leigh P, Harvey A, Vythelingum G, Grise D, Goldstein L. Verbal fluency and executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neuropsychologia* 2000; 38(6): 734-47. doi: 10.1016/S0028-3932(99)00146-3
55. Phukan J, Pender NP, Hardiman O. Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 2007; 6(11): 994-1003. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70265-X
56. Von Braunmühl A. Picksche Krankheit und amyotrophische Lateralsklerose. *Allg Z Psychiat Psychischgerichtliche Med* 1932; 96: 364-6.
57. Lomen-Hoerth C, Murphy J, Langmore S, Kramer J, Olney R, Miller B. Are amyotrophic lateral sclerosis patients cognitively normal? *Neurology* 2003; 60(7): 1094-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000055861.95202.8d
58. Barson F, Kinsella G, Ong B, Mathers S. A neuropsychological investigation of dementia in motor neurone disease (MND). *J Neurol Sci* 2000; 180(1-2): 107-13. doi: 10.1016/S0022-510X(00)00413-5
59. Bak TH, Hodges JR. Motor neurone disease, dementia and aphasia: coincidence, co-occurrence or continuum? *J Neurology* 2001; 248: 260-70. doi: 10.1007/s004150170199
60. Polich J. P300 clinical utility and control of variability. *J Clin Neurophysiol* 1998; 15(1): 14-33. doi: 10.1097/00004691-199801000-00004

61. Polich J, Ehlers CL, Otis S, Mandell AJ, Bloom FE. P300 latency reflects the degree of cognitive decline in dementing illness. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986; 63(2): 138-44. doi: 10.1016/0013-4694(86)90007-6
62. Gil R, Neau J-P, Dary-Auriol M, Agbo C, Tantot AM, Ingrand P. Event-related auditory evoked potentials and amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 1995; 52(9): 890-6. doi: 10.1001/archneur.1995.00540330068017
63. Hanagasi HA, Gurvit IH, Ermutlu N, Kaptanoglu G, Karamursel S, Idrisoglu HA, et al. Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: evidence from neuropsychological investigation and event-related potentials. *Brain Res Con Brain Res* 2002; 14(2): 234-44. doi: 10.1016/s0926-6410(02)00110-6
64. Münte T, Tröger M, Nusser I, Wieringa B, Matzke M, Johannes S, et al. Recognition memory deficits in amyotrophic lateral sclerosis assessed with event-related brain potentials. *Acta Neurol Scand* 1998; 98(2): 110-5. doi: 10.1111/j.1600-0404.1998.tb01728.x
65. Paulus KS, Magnano I, Piras MR, Solinas M, Solinas G, Sau G, et al. Visual and auditory event-related potentials in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2002; 113(6): 853-61. doi: 10.1016/s1388-2457(02)00082-2
66. Abrahams S, Newton J, Niven E, Foley J, Bak TH. Screening for cognition and behaviour changes in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2014; 15(1-2): 9-14. doi: 10.3109/21678421.2013.805784
67. Mioshi E, Hsieh S, Caga J, Ramsey E, Chen K, Lillo P, et al. A novel tool to detect behavioural symptoms in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2014; 15(3-4): 298-304. doi: 10.3109/21678421.2014.896927
68. Sur S, Sinha VK. Event-related potential: An overview. *Ind Psychiatry J* 2009; 18(1): 70-3. doi: 10.4103/0972-6748.57865
69. Yaltkaya K, Nuzumlalı D. Olaya İlişkin Endojen Potansiyeller: Klinik Nörofizyoloji, EEG-EMG Derneği Yayınları 1993; 2: 1-21.
70. Niven E, Newton J, Foley J, Colville S, Swingler R, Chandran S, et al. Validation of the Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen (ECAS): a cognitive tool for motor disorders. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2015; 16(3-4): 172-9. doi: 10.3109/21678421.2015.1030430
71. Goldstein LH, Abrahams S. Changes in cognition and behaviour in amyotrophic lateral sclerosis: nature of impairment and implications for

- assessment. *Lancet Neurol* 2013; 12(4): 368-80. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70026-7
72. Watanabe Y, Ogino M, Ichikawa H, Hanajima R, Nakashima K. The Edinburgh cognitive and behavioural ALS screen (ECAS) for Japanese ALS and FTD patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2021; 22(1-2): 66-72. doi: 10.1080/21678421.2020.1801751
 73. Renton AE, Majounie E, Waite A, Simón-Sánchez J, Rollinson S, Gibbs JR, et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron* 2011; 72(2): 257-68. doi: 10.1016/j.neuron.2011.09.010
 74. Pinto-Grau M, Burke T, Lonergan K, McHugh C, Mays I, Madden C, et al. Screening for cognitive dysfunction in ALS: validation of the Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS) using age and education adjusted normative data. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017; 18(1-2): 99-106. doi: 10.1080/21678421.2016.1249887
 75. Abrahams S. ALS, cognition and the clinic. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013; 14(1): 3-5. doi: 10.3109/21678421.2013.760149
 76. Tjokrowijoto P, Phillips M, Ceslis A, Henderson RD, McCombe PA, Robinson GA. Sensitivity and specificity of the ECAS in identifying executive function and social cognition deficits in MND. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2023; 24(5-6): 466-74. doi: 10.1080/21678421.2023.2188053
 77. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12(3): 189-98. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
 78. Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21(11): 1078-85. doi: 10.1002/gps.1610
 79. Bak TH, Mioshi E. A cognitive bedside assessment beyond the MMSE: the Addenbrooke's Cognitive Examination. *Pract Neurol* 2007; 7(4): 245-9. PMID: 17636139
 80. Hoops S, Nazem S, Siderowf A, Duda J, Xie S, Stern M, et al. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology* 2009; 73(21): 1738-45. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181c34b47

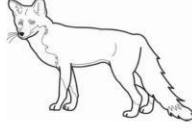
81. Woolley SC, York MK, Moore DH, Strutt AM, Murphy J, Schulz PE, et al. Detecting frontotemporal dysfunction in ALS: utility of the ALS Cognitive Behavioral Screen (ALS-CBS™). *Amyotroph Lateral Scler* 2010; 11(3): 303-11. doi: 10.3109/17482961003727954
82. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology* 2000; 55(11): 1621-6. doi: 10.1212/wnl.55.11.1621
83. Strong MJ, Abrahams S, Goldstein LH, Woolley S, McLaughlin P, Snowden J, et al. Amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): Revised diagnostic criteria. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017; 18(3-4): 153-74. doi: 10.1080/21678421.2016.1267768
84. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53(4): 695-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
85. Lulé D, Burkhardt C, Abdulla S, Böhm S, Kollewe K, Uttner I, et al. The Edinburgh cognitive and behavioural amyotrophic lateral sclerosis screen: a cross-sectional comparison of established screening tools in a German-Swiss population. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2015; 16(1-2): 16-23. doi: 10.3109/21678421.2014.959451
86. Poletti B, Solca F, Carelli L, Madotto F, Lafronza A, Faini A, et al. The validation of the Italian Edinburgh cognitive and behavioural ALS screen (ECAS). *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2016; 17(7-8): 489-98. doi: 10.1080/21678421.2016.1183679
87. Simon N, Goldstein LH. Screening for cognitive and behavioral change in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease: a systematic review of validated screening methods. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2019; 20(1-2): 1-11. doi: 10.1080/21678421.2018.1530264
88. Bueno E, Benjamin M-J, Sisk G, Sampson CE, Carty M, Pribaz JJ, et al. Rehabilitation following hand transplantation. *Hand (NY)* 2014; 9(1): 9-15. doi: 10.1007/s11552-013-9568-8
89. Brownell B, Oppenheimer D, Hughes JT. The central nervous system in motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1970; 33(3): 338-57. doi: 10.1136/jnnp.33.3.338
90. Jokelainen M. Amyotrophic lateral sclerosis in Finland: II: Clinical characteristics. *Acta Neurol Scand* 1977; 56(3): 194-204. doi: 10.1111/j.1600-0404.1977.tb01425.x

91. Strong MJ, Grace GM, Orange J, Leeper HA. Cognition, language, and speech in amyotrophic lateral sclerosis: a review. *J Clin Exp Neuropsychol* 1996; 18(2): 291-303. doi: 10.1080/01688639608408283
92. Massman PJ, Sims J, Cooke N, Haverkamp LJ, Appel V, Appel SH. Prevalence and correlates of neuropsychological deficits in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61(5): 450-5. doi: 10.1136/jnnp.61.5.450
93. Abe K, Fujimura H, Toyooka K, Sakoda S, Yorifuji S, Yanagihara T. Cognitive function in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1997; 148(1): 95-100. doi: 10.1016/s0022-510x(96)05338-5
94. Strong MJ, Lomen-Hoerth C, Caselli RJ, Bigio EH, Yang W. Cognitive impairment, frontotemporal dementia, and the motor neuron diseases. *Ann Neurol* 2003; 54(Suppl 5): 20-3. doi: 10.1002/ana.10574
95. Phukan J. A Population-based Longitudinal Study of Cognitive and Behavioural Impairment in ALS: Trinity College Dublin; 2011.
96. Cipresso P, Carelli L, Solca F, Meazzi D, Meriggi P, Poletti B, et al. The use of P300-based BCIs in amyotrophic lateral sclerosis: from augmentative and alternative communication to cognitive assessment. *Brain Behavior* 2012; 2(4): 479-98. doi: 10.1002/brb3.57
97. Elamin M, Bede P, Byrne S, Jordan N, Gallagher L, Wynne B, et al. Cognitive changes predict functional decline in ALS: a population-based longitudinal study. *Neurology* 2013; 80(17): 1590-7. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828f18ac
98. Wheaton M, Salamone A, Mosnik D, McDonald R, Appel SH, Schmolck H, et al. Cognitive impairment in familial ALS. *Neurology* 2007; 69(14): 1411-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000277422.11236.2c
99. Crockford C, Newton J, Lonergan K, Chiwera T, Booth T, Chandran S, et al. ALS-specific cognitive and behavior changes associated with advancing disease stage in ALS. *Neurology* 2018; 91(15): e1370-e80. doi: 10.1212/WNL.0000000000006317
100. Volpato C, Piccione F, Silvoni S, Cavinato M, Palmieri A, Meneghello F, et al. Working memory in amyotrophic lateral sclerosis: auditory event-related potentials and neuropsychological evidence. *J Clin Neurophysiol* 2010; 27(3): 198-206. doi: 10.1097/WNP.0b013e3181e0aa14
101. Chiò A, Moglia C, Canosa A, Manera U, Vasta R, Brunetti M, et al. Cognitive impairment across ALS clinical stages in a population-based cohort. *Neurology* 2019; 93(10): e984-e94. doi: 10.1212/WNL.0000000000008063

102. Raggi A, Iannaccone S, Cappa SF. Event-related brain potentials in amyotrophic lateral sclerosis: a review of the international literature. *Amyotroph Lateral Scler* 2010; 11(1-2): 16-26. doi: 10.3109/17482960902912399
103. Jellinger KA. The spectrum of cognitive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis: an update. *Int J Mol Sci* 2023; 24(19): 14647. doi: 10.3390/ijms241914647
104. Ogawa T, Tanaka H, Hirata K. Cognitive deficits in amyotrophic lateral sclerosis evaluated by event-related potentials. *Clin Neurophysiol* 2009; 120(4): 659-64. doi: 10.1016/j.clinph.2009.01.013
105. Gonsalvez CJ, Polich J. P300 amplitude is determined by target-to-target interval. *Psychophysiology* 2002; 39(3): 388-96. doi: 10.1017/s0048577201393137
106. Kleih S, Nijboer F, Halder S, Kübler A. Motivation modulates the P300 amplitude during brain–computer interface use. *Clin Neurophysiol* 2010; 121(7): 1023-31. doi: 10.1016/j.clinph.2010.01.034
107. Polich J, McIsaac HK. Comparison of auditory P300 habituation from active and passive conditions. *Int J Psychophysiol* 1994; 17(1): 25-34. doi: 10.1016/0167-8760(94)90052-3
108. Polich J. Clinical application of the P300 event-related brain potential. *Phys Med Rehabil Clin* 2004; 15(1): 133-61. doi: 10.1016/s1047-9651(03)00109-8

10. EKLER

Ek 1. Edinburgh Bilişsel ve Davranışsal ALS Taraması – (EBDAT) - Türkçe Uyarlama (2023)

EDİNBURGH BİLİŞSEL VE DAVRANIŞSAL ALS TARAMASI – (EBDAT) Türkçe Uyarlama (2023)	
Testin yapıldığı tarih: Adı ve Soyadı:	
Eğitim süresi (yıl): Doğum Tarihi:	
Meslek: Hastane No. veya Adres:	
El baskınlığı:	
Tamamlanan en yüksek eğitim seviyesi: Hastalık öncesi dil, konuşma bozuklukları:	
DİL - Adlandırma	
↔ Katılımcıya sorunuz: Bu resimlerdekilerin isimlerini söyleyiniz veya yazınız. ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐	Puan: 0-8
DİL - Kavrama	
↔ Katılımcıya sorun: Söyleyeceklerim yukardaki resimlerde hangisine karşılık geliyorsa onu söyleyiniz ya da gösteriniz. 1. İçinde uçabileceğiniz şey hangisidir..... 2. Ayakları perdeli olan şey hangisidir..... 3. Ağaçlara tırmanan bir hayvan..... 4. Kesme ve doğramada kullanılan bir şey..... 5. Bir ulaşım aracı 6. Keskin bir kenarı olan bir şey..... 7. İğnesiyle sokabilen bir şey..... 8. Fındık ve tohumlarla beslenen bir şey.....	Puan: 0-8

HAFIZA- Anlık hatırlama																													
☞☞ Katılımcıya şöyle söyleyin: "Size şimdi kısa bir hikâye okuyacağım. Lütfen dikkatle dinleyiniz. Bitirdiğimde, hikayeden hatırlayabildiğiniz kadarını söyleyiniz veya yazınız." Altı çizili kısımların her biri (tamamı veya bir kısmı) için 1'er puan veriniz. <u>Geçen pazar, yıllık çöp toplama etkinliği Belgrad Ormanları'nda gerçekleştirildi. Eski mangal artığı ve pet şişeleri toplamak üzere kırk iki kişi katıldı. Orman Koruma Projesi'nden Burak Ateş, gazetecilere bu sene 17 çocuğun katılmış olmasından özellikle etkilendiğini ve gurur duyduğunu belirtti.</u>		Puan: 0-10 Bu değeri daha sonra akılda tutma %sinin hesaplamasında kullanın.																											
DİL – Kelimelerin Harflerini Söyleme																													
☞☞ Katılımcıya şöyle söyleyin: "Yazarak veya sözlü olarak bu kelimelerin harflerini sırasıyla söyleyin." Kişi yardımcı bir teknoloji kullanıyorsa, bütün kelime tamamlayıcı uygulamaları kapatmasını isteyiniz. <table border="0"> <tr> <td>1. Kitaplık</td> <td>2. Hacıyatmaz</td> </tr> <tr> <td>3. Yapılandırma</td> <td>4. Arkadaş</td> </tr> <tr> <td>5. Kurabiye</td> <td>6. Biçerdöver</td> </tr> <tr> <td>7. Götürmek</td> <td>8. Kayıtlı</td> </tr> <tr> <td>9. Dalgakıran</td> <td>10. Müzisyen</td> </tr> <tr> <td>11. Kargaburnu</td> <td>12. Sipariş</td> </tr> </table>		1. Kitaplık	2. Hacıyatmaz	3. Yapılandırma	4. Arkadaş	5. Kurabiye	6. Biçerdöver	7. Götürmek	8. Kayıtlı	9. Dalgakıran	10. Müzisyen	11. Kargaburnu	12. Sipariş	Puan: 0-12															
1. Kitaplık	2. Hacıyatmaz																												
3. Yapılandırma	4. Arkadaş																												
5. Kurabiye	6. Biçerdöver																												
7. Götürmek	8. Kayıtlı																												
9. Dalgakıran	10. Müzisyen																												
11. Kargaburnu	12. Sipariş																												
YÜRÜTÜCÜ - Akıcılık Harfi K																													
☞☞ Katılımcıya şöyle söyleyin: "Size alfabenin bir harfini vereceğim. Bu harfle başlayan kelimelerden mümkün olabildiğince fazla sayıda yazmanızı ya da söylemenizi istiyorum. Ancak bu kelimeler; insan ismi, yer ismi veya sayı olmamalı." ❖❖ Yazılı olacaksa: " 2 dakikanız var. Kullanacağınız harf "K". ❖❖ Sözlü olacaksa: "1 dakikanız var. Kullanacağınız harf "K". ☞☞ Daha sonra, kişi bu kelimeleri yüksek sesle okur/ kopyalar. * Eğer kelimeler yazılı ise, " Bu kelimeleri olabildiğince hızlı bir şekilde tekrar yazmanızı istiyorum. Süre tutacağım. Hazır mısınız? Başlayın." * Eğer kelimeler sözlü olarak kaydedildiyse, " Bu kelimeleri olabildiğince hızlı bir şekilde yüksek sesle okuyunuz. Başlamadan önce yazıyı okuyup okuyamadığınızı kontrol edin. Süre tutacağım. Hazır mısınız? Başlayın."		Doğru kelime sayısı= Okuma / kopyalamak için kullanılan süre: Puan: 0-12																											
Sözel Akıcılık Endeksi (Verbal Fluency Index) Hesaplaması: Sözlü olarak yapıldıysa: SAE= 60 saniye ---kelimeleri sesli okumak için harcanan saniye sayısı Doğru olarak oluşturulan kelime sayısı Yazılı olarak yapıldıysa: SAE=120 saniye – kelimeleri kopyalamak için harcanan saniye sayısı Doğru olarak oluşturulan kelime sayısı		<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">SAE'nin Puan Dönüşüm Tablosu</th> </tr> <tr> <th>Sözlü SAE</th> <th>Yazılı SAE</th> <th>Puan</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥12</td> <td>≥20</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>10≤SAE< 12</td> <td>16.50≤SAE<20</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>8≤SAE<10</td> <td>13≤SAE<16.50</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>6≤SAE<8</td> <td>9.50≤SAE<13.50</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>4 ≤SAE<6</td> <td>6≤SAE<9.50</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>2 ≤ SAE<4</td> <td>2.50≤SAE<6</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td><2</td> <td><2.50</td> <td>12</td> </tr> </tbody> </table>	SAE'nin Puan Dönüşüm Tablosu			Sözlü SAE	Yazılı SAE	Puan	≥12	≥20	0	10≤SAE< 12	16.50≤SAE<20	2	8≤SAE<10	13≤SAE<16.50	4	6≤SAE<8	9.50≤SAE<13.50	6	4 ≤SAE<6	6≤SAE<9.50	8	2 ≤ SAE<4	2.50≤SAE<6	10	<2	<2.50	12
SAE'nin Puan Dönüşüm Tablosu																													
Sözlü SAE	Yazılı SAE	Puan																											
≥12	≥20	0																											
10≤SAE< 12	16.50≤SAE<20	2																											
8≤SAE<10	13≤SAE<16.50	4																											
6≤SAE<8	9.50≤SAE<13.50	6																											
4 ≤SAE<6	6≤SAE<9.50	8																											
2 ≤ SAE<4	2.50≤SAE<6	10																											
<2	<2.50	12																											

YÜRÜTÜCÜ - Ters sayı dizisi											
↻↻ Katılımcıya şöyle söyleyin: "Size bazı sayılar söyleyeceğim ve bu sayıları sondan başa doğru bana söylemenizi istiyorum. Örneğin; "2, 3, 4 " dediğimde, karşılık olarak siz de bana "4, 3, 2" demelisiniz. Şimdi bir deneme yapalım: Eğer "7, 1, 9" dersem, siz bana ne söylersiniz?" Kişi eğer bir satırdaki iki denemede de yanlış yaparsa durunuz. Doğru denemelerin toplam sayısını puanlayın.										Puan: 0-12	
Deneme			Kontrol		Deneme			Kontrol			
1		2 6			2		5 8				
3		9 3 5			4		4 1 6				
5		7 2 8 4			6		9 5 7 3				
7		6 9 4 2 1			8		8 3 2 5 6				
9		8 1 3 5 7 9			10		3 6 2 7 3 4				
11		1 6 9 3 5 8 6			12		2 3 6 8 4 9 2				

YÜRÜTÜCÜ - Değiştirme																			
↻↻ Katılımcıya şöyle söyleyin: "Harflerle sayıları eşleştirmenizi istiyorum. İlk olarak 1-A daha sonra 2-B, 3-C ve bu şekilde. Lütfen buradan başlayarak harflerle sayıları herhangi bir atlama yapmadan, ben durmanızı söyleyene kadar sırayla değiştiriniz."										Puan: 0-12									
Deneme			D/Y		Deneme			D/Y		Deneme			D/Y		Deneme			D/Y	
1		4-Ç			2		5-D			3		6-E			4		7-F		
5		8-G			6		9-Ğ			7		10-H			8		11-I		
9		12-İ			10		13-J			11		14-K			12		15-L		

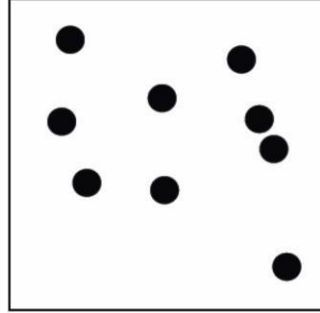
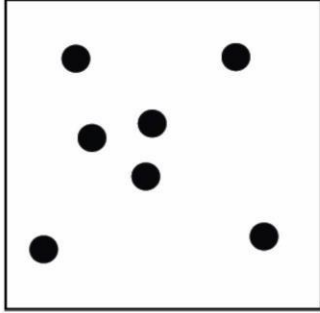
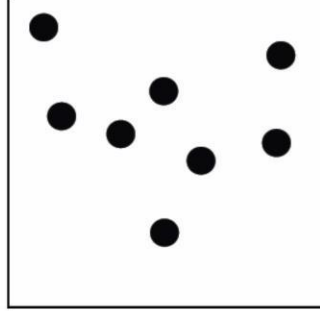
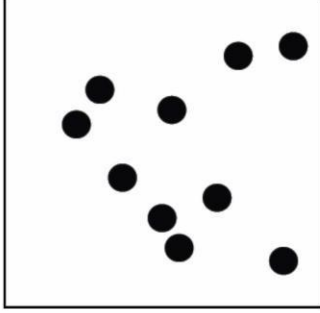
YÜRÜTÜCÜ – Akıcılık Harfi A																																					
↻↻ Katılımcıya şöyle söyleyin: "Size alfabenin bir harfini vereceğim. Bu harfle başlayan kelimelerden mümkün olduğunca fazlasını yazmanızı ya da söylemenizi istiyorum. İnsan ve yer isimleri ile sayılar hariç. Bu sefer; kelimeler yalnızca 4 harfli olmalı. 4 harften uzun ya da kısa olmamalı." ❖❖ Yazılı olacaksa; " İki dakikanız var; kullanacağınız harf: "A", ❖❖ Sözlü olacaksa; " Bir dakikanız var; kullanacağınız harf: "A"										Doğru kelime sayısı=																											
↻↻ Daha sonra; kişi bu sözcükleri yüksek sesle tekrarlar ya da okur. * Kelimeler yazılı ise; "Bu sözcükleri olabildiğince hızlı bir şekilde tekrar yazmanızı istiyorum. Süre tutacağım. Hazır mısınız? Başlayın." * Sözlü ise; "Bu kelimeleri yüksek sesle olabildiğince hızlı bir şekilde okuyun. Başlamadan önce yazıyı okuyup okuyamadığınızı kontrol edin. Süre tutacağım. Hazır mısınız? Başlayın."												Oku- mak/ kopya- lamak için kul- lanılan süre:																									
Sözel Akıcılık Endeksi (Verbal Fluency Index) Hesaplaması: Sözlü olarak yapıldıysa: SAE= 60 saniye kelimeleri sesli okumak için harcanan saniye sayısı Doğru olarak oluşturulan kelime sayısı						SAE'nin Puana Dönüşüm Tablosu <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Sözlü SAE</th> <th>Yazılı SAE</th> <th>Puan</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥20</td> <td>≥27.25</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>16.75≤SAE< 20</td> <td>23≤SAE<27.25</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>13.50≤SAE<16.75</td> <td>18.75≤SAE<23</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>10.25≤SAE<13.50</td> <td>14.50≤SAE<18.75</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>7≤SAE<10.25</td> <td>10.25≤SAE<14.50</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>3.75 ≤SAE<7</td> <td>6≤SAE<10.25</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td><3.75</td> <td><6</td> <td>12</td> </tr> </tbody> </table>						Sözlü SAE	Yazılı SAE	Puan	≥20	≥27.25	0	16.75≤SAE< 20	23≤SAE<27.25	2	13.50≤SAE<16.75	18.75≤SAE<23	4	10.25≤SAE<13.50	14.50≤SAE<18.75	6	7≤SAE<10.25	10.25≤SAE<14.50	8	3.75 ≤SAE<7	6≤SAE<10.25	10	<3.75	<6	12	Puan: 0-12	
Sözlü SAE	Yazılı SAE	Puan																																			
≥20	≥27.25	0																																			
16.75≤SAE< 20	23≤SAE<27.25	2																																			
13.50≤SAE<16.75	18.75≤SAE<23	4																																			
10.25≤SAE<13.50	14.50≤SAE<18.75	6																																			
7≤SAE<10.25	10.25≤SAE<14.50	8																																			
3.75 ≤SAE<7	6≤SAE<10.25	10																																			
<3.75	<6	12																																			
Yazılı olarak yapıldıysa: SAE=120 saniye – kelimeleri kopyalamak için harcanan saniye sayısı Doğru olarak oluşturulan kelime sayısı																																					

Görsel-Uzamsal - Nokta Sayma

⇒⇒ Katılımcıya şöyle söyleyin: "Bu kutucukların her birinde kaç nokta olduğunu parmağınızla göstermeden saymanızı istiyorum."

Puan:

0-4

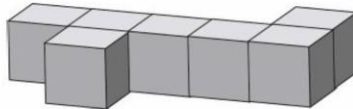
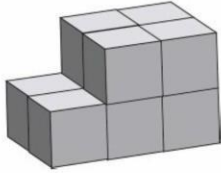
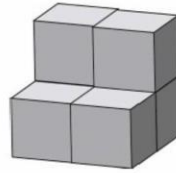
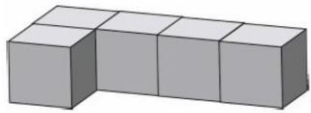


GÖRSEL-UZAMSAL - Küp Sayma

⇒⇒ Katılımcıya sorun: Her bir yapıda göremedikleriniz de dâhil olmak üzere kaç tane küp bulunmaktadır?

Puan:

0-4



GÖRSEL-UZAMSAL – Numara Konumu

☞ Katılımcıya sorun: "Hangi rakam noktanın bulunduğu konuma karşılık gelmektedir?"

Puan:

0-4

1

3	7	1
	9	4
5	2	8
		6

6	7	9	3
	4		
2	5	8	1



5	8	2
	1	
	3	
4	6	9 7

6	2	9	4
		1	
3	8	5	7



YÜRÜTÜCÜ - Cümle Tamamlama

⚡ Katılımcıya şöyle söyleyin: “Okuyacağım cümleleri dikkatle dinleyiniz. Okumam biter bitmez bu cümledeki boşluğu tamamlayacak kelimeyi mümkün olduğunca hızlı bir şekilde yazın veya söyleyin. Örneğin “O kadar yorgundu ki hemen (uyumaya) gitti.” Puan vermeyin.

1. Sabah uyandığında doğuyordu.
2. Otobüs firmasını arayarak bir aldı.

➡ Katılımcıya şöyle söyleyin: “Şimdi aynı şeyi tekrar yapmanızı istiyorum, ancak bu sefer söyleyeceğiniz/yazacağınız kelime cümlelerin içerik ve anlam bağlamında tamamen mantıksız olmalıdır. Söyleyeceğiniz/yazacağınız kelime cümleyi gerçekte tamamlayabilecek kelime ile ilgisiz olmalıdır. Örneğin; ‘Ahmet elini keskin bir ...(portakalla) kesti.’” Katılımcı eğer 20 saniye içinde cevap veremezse, sıradaki soruya geçin.

1. Postacı çaldı.
2. ihtimaline karşı, şemsiyesini yanına aldı.
3. Selin ekmeğinin üzerine yağ ve sürdü.
4. Can berbere giderek saçını
5. Yüzme atladı.
6. Onlar hep birlikte bir şeyler için yakındaki kafeye gittiler.

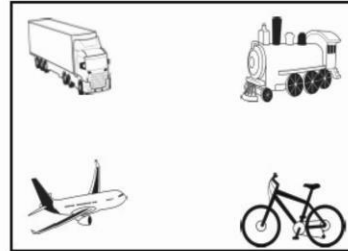
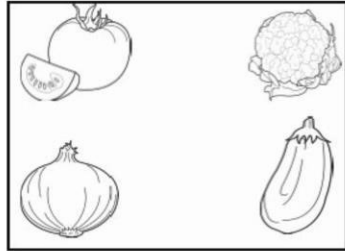
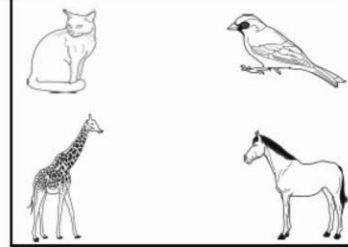
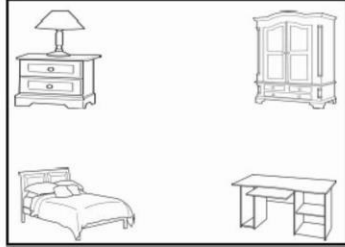
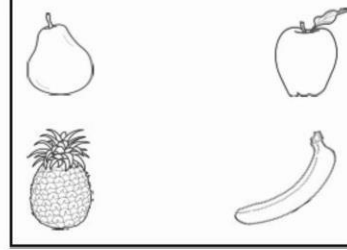
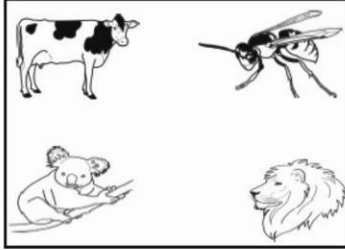
Puan:

0-12

Her farklı kelime için 2 puan, her bağlantılı kelime için 1 puan (örn; yakın ya da zıt anlamlı kelimeler), cümleyi tamamlayabilecek uygun kelime için ise 0 puan veriniz.

SOSYAL BİLİŞ: Bölüm A

☞ Katılımcıya şöyle söyleyin: "Şimdi bazı resimler göreceksiniz. Bu resimlerin her biri, bir kutucuğun köşelerinde yer alıyor. Lütfen bunlardan **hangisini en çok beğendiğinizi** söyleyiniz veya gösteriniz. Bunu mümkün olan en kısa sürede yapınız." Katılımcının cevabını daire içine alarak işaretleyiniz.

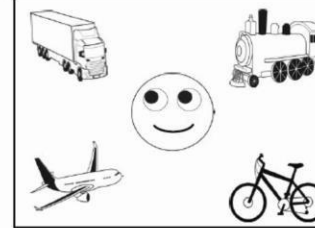
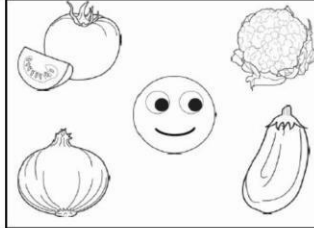
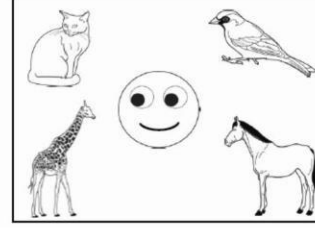
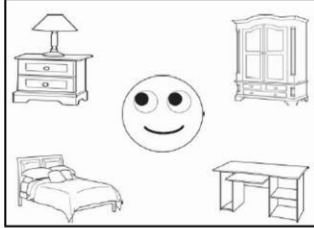
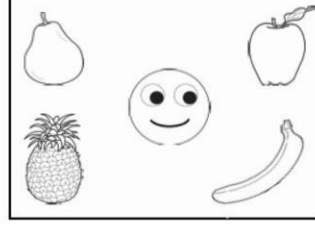
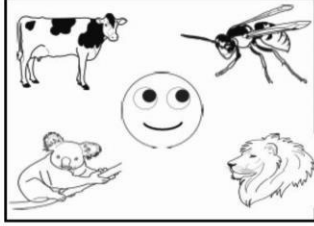


SOSYAL BİLİŞ - Bölüm B

☞☞ Katılımcıya şöyle söyleyin: "Şimdi bazı resimler göreceksiniz. Bu resimlerin her biri, bir kutucuğun köşelerinde yer alıyor. Her kutucukta bulunan **yüzün hangi resmi en çok beğendiğini** seçmelisiniz. Lütfen **yüzün bu resimlerden hangisini en çok beğendiğini** söyleyiniz veya gösteriniz. Bunu mümkün olan en kısa sürede yapınız." Katılımcının cevabını daire içine alarak işaretleyiniz. Doğru nesneler = 2 puan, Hata= 1 puan, Benmerkezcil hata= 0 puan

Puan:

0-12



HAFIZA - Gecikmeli Hatırlama

Akılda tutma (AT) için puan hesaplama yöntemi: Gecikmeli hatırlama (GH) puanını hesaplayınız ve anlık hatırlama (AH) puanı ile birlikte akılda tutma yüzdesini (AT%) hesaplayınız. AT%'ni, AT puanına dönüştürünüz. Eğer puan=0 ise, dönüştürülmüş puan (DP)=0 olacaktır.

GH'nın AT%'ne çevrilmesi:	AT%'nin AT puanına çevrilmesi:			
(GH puanı)	AT%	DP	AT%	DP
_____ x 100 = % AT	%1-10	1	%51-60	6
(AH puanı)	%11-20	2	%61-70	7
_____ (.....) x 100 = %..... AT	%21-30	3	%71-80	8
_____ (.....)	%31-40	4	%81-90	9
	%41-50	5	%91-100+	10

☞ Katılımcıya şöyle söyleyin: "Görüşmemizin başında size kısa bir hikâye okumuştum. Şimdi, bu hikâyenin hatırlayabildiğiniz kadarını bana söylemenizi istiyorum." Hatırlanan altı çizili bölümlere, bölümlerin her biri veya bir kısmı için 1 puan veriniz.

Geçen pazar, yıllık çöp toplama etkinliği Belgrad Ormanları'nda gerçekleştirildi. Eski mangal artığı ve pet şişeleri toplamak üzere kırk iki kişi katıldı. Orman Koruma Projesi'nden Burak Ateş, gazetecilere bu sene 17 çocuğun katılmış olmasından özellikle çok etkilendiğini ve gurur duyduğunu belirtti.

Gecikmeli hatırlama
kaba puanı
(0-10)

Dönüştürülmüş
akılda tutma puanı
(0-10)

HAFIZA - Gecikmeli Tanıma

Eğer bütün öğeler hatırlanır ise, bu kısmı atlayınız ve 4 puan veriniz. Hatırlanamazsa, aşağıdaki soruları sorunuz:

Katılımcıya şöyle söyleyin: "Bakalım bu hikâyeden daha fazla bir şeyler hatırlayabilecek misiniz? Şimdi size bazı sorular soracağım. Lütfen bana doğru veya yanlış olduğunu söyleyiniz."

Cevapları (doğru veya yanlış) işaretleyiniz ve tanınan her öge için 1 puan veriniz. Hesaplama için aşağıdaki tabloyu kullanınız.

Hikaye, geçen cumartesi gerçekleşen bir etkinlik hakkında mıydı?	D Y 1
Etkinlik yılda bir yapılan çöp toplama etkinliği miydi?	D Y 1
Etkinlik Belgrad Ormanlarında mı gerçekleşmişti?	D Y 1
İnsanlar eski içecek tenekelerini ve şeker ambalajlarını mı topladılar?	D Y 1
Hikayedeki adamın soyadı Ateş miydi?	D Y 1
Adamın adı Melih miydi?	D Y 1
Bu kişi Belediye Heyeti'nden miydi?	D Y 1
Bu adam çocukların gelmesinden dolayı özellikle gururlu muydu?	D Y 1

Puan:

0-4

Tanımanın tanıma puanına dönüşüm tablosu

Doğru verilen cevap sayısı	Dönüştürülmüş Puan
0-4	0
5	1
6	2
7	3
8	4

Puanlar		
Dil	Adlandırma, Kavrama, Kelimelerin Harflerini Söyleme	/28
Sözel Akıcılık	Akıcılık Harfi K, Akıcılık Harfi A	/24
Yürütücü	Ters Sayı Dizisi, Değiştirme, Cümle Tamamlama, Sosyal Biliş	/48
ALS'YE ÖZGÜ		/100
Hafıza	Anlık hatırlama, gecikmeli hatırlama, gecikmeli tanıma	/24
Görsel-Uzamsal	Nokta sayma, küp sayma, numara yeri	/12
ALS'YE ÖZGÜ OLMAYAN		/36
EBDAT TOPLAM PUAN		/136

Edinburgh Bilişsel ve Davranışsal ALS Taraması - EBDAT

DAVRANIŞSAL DEĞERLENDİRME - Hasta Yakını Görüşmesi

🔄 Lütfen hasta yakınına aşağıdaki olası davranışları sorunuz. Semptomlar tek bir ana sınırlı olmaksızın tekrarlanmış olmalıdır ve herhangi bir motor belirti görülmeden de ortaya çıkmış olabilirler. Cevapları "Evet", "Hayır" veya "Bilmiyorum" olarak işaretleyiniz. Eğer cevap "Evet" ise, lütfen kısa bir tanım yazınız. Her "Evet" cevabı için 1 puan veriniz (En fazla 10 puan).

A Davranışsal Disinhibisyon				
1	Sosyal olarak uygunsuz davranışlar. Ör: Yabancılarla birlikteyken uygunsuz davranışlar Suç oluşturan davranışlar	E	H	B
2	Nezaket ve adaba uygun davranışların kaybı. Ör: Başkalarını rahatsız edici, kaba veya açık bir şekilde cinsel içerikli yorum, şaka veya düşünceler Sosyal ipuçlarına cevapsızlık(beden dili, yüz ifadesi, fiziksel yakınlık ses tonuna duyarsız olma)	E	H	B
3	Dürtüsel, aceleci veya düşüncesiz hareketler. Ör: Kumara başlama, sonuçlarını düşünmeksizin bir şeyler almak ya da satma, kişisel bilgilerini (kredi kartı numarası gibi) uygun olmayan ortamlarda paylaşma.	E	H	B
B Apati veya atalet				
4	İlgi, dürtü veya motivasyon kaybı. Ör: Edilgenlik ve kendi kendine bir şey yapmama, Günlük aktiviteleri başlatmak ve sürdürmek için telkine ihtiyaç duyma.	E	H	B
C Empati veya sempati kaybı				
5	Diğer insanların ihtiyaç ve duygularına gösterilen tepkinin azalması; duyarsızlık, kayıtsızlık. Bu özellik ile ilgili pozitif yargı diğer insanların duygularına karşı kayıtsızlık ve anlayış yoksunluğu şeklinde görülen spesifik örneklerle dayanmalıdır. Ör: Kırıcı yorumlar, Karşıdaki insanın acı veya dertlerine aldirmamak	E	H	B
6	Sosyal ilgide azalma, kişilerle karşılıklı ilişkilerde azalma, kişisel sıcaklıkta veya sosyal etkileşimde genel bir yakınlık azalması. Ör: Soğukluk, Göz temasının yokluğu.	E	H	B
D Perseveratif, basmakalıp, takıntılı veya ritüalistik davranışlar				
7	Basit tekrarlayıcı hareketler. Ör: Vurma, alkışlama, kaşıma, deri veya giysileri çimdikleme, kelimeleri tekrarlama.	E	H	B
8	Kompleks, kompulsif veya ritüalistik (aşırı derecede zorlayan, tekrarlayıcı davranışlar). Ör: Sayma, basmakalıp temizleme davranışları, kontrol etme, toplama, aşırı biriktirme.	E	H	B

E	Hiperoralite ve beslenme tercihlerinde deęişme			
9	Beslenme tercihlerinde değişme. Örn: Abur cubur düşkünlüğü Karbonhidrat aşırma (özellikle tatlılar için)	E	H	B
10	Tıkanırçasına yeme veya hiperoralite. Örn; Doymaya rağmen yemeye devam etmek veya tıkmak. Nesnelerin ağız yolu ile keşfi veya yenilemez nesnelerin ağza alınması.	E	H	B
PUAN				
				/10
SEMPATOMLAR				
☞☞ Aşağıdaki kategorilerin her birinde, semptomlardan en az biri varsa lütfen işaretleyiniz.				
A. Davranışsal Disinhibisyon				
B. Apati veya atalet				
C. Empati veya sempati kaybı				
D. Perseveratif, stereotipik, kompulsif veya ritüalistik davranışlar				
E. Hiperoralite ve beslenme tercihlerinde deęişme				
ALS Psikoz Deęerlendirmesi				
☞☞ Lütfen aşağıdaki olası semptomları hasta yakınına sorunuz. Eğer cevap "Evet" ise, lütfen kısa bir tanım yazınız. Her "Evet" cevabı için 1 puan veriniz (En fazla 3 puan).				
1	Tuhaf ve/veya acayip davranışları ve inançları var.	E	H	B
2	Mevcut olmayan şeyleri duyuyor veya görüyor ve/veya mevcut olmayan birinin varlığını hissediyor.	E	H	B
3	Aşırı şüpheli ve/veya takip ediliyormuş gibi hissediyor.	E	H	B
PUAN				
TOPLAM				/3
SEMPATOMLARIN BAŞLANGICI VE SÜRESİ				
☞☞ Lütfen cevapları kutulara işaretleyiniz veya kaydediniz.				
1	Bu semptomlar, hastanın önceki davranışlarına göre bir DEĞİŞİKLİK gösteriyor mu?	E	H	
Cevap "Evet" ise; bu değişiklikler:				
a	Hastalığın başlangıcından ÖNCE mi ortaya çıktı?	E	H	
b	Diğer semptomlarla birlikte mi ortaya çıktı?	E	H	
c	Hastalığın başlangıcından SONRA mı ortaya çıktı?	E	H	
2	Bu semptomlar, hala devam ediyor mu?	E	H	
3	Eğer etmiyorsa, bu semptomlar ne kadar süreyle devam etti?			

KAYNAKÇA:

Abrahams, S., Newton, J., Niven, E.H., Foley, J. & Bak, T.H.B. Screening for cognitive and behavioural changes in ALS (2013). Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degenerations. Posted online June 13, 2013. doi:10.3109/21678421.2013.805784

Teşekkür: EBDAT'ın geliştirilmesi Birleşik Krallık Motor Nöron Hastalığı Birliği tarafından verilen bir ödül ile fonlanmıştır.

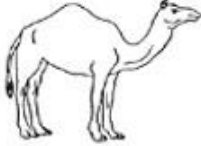
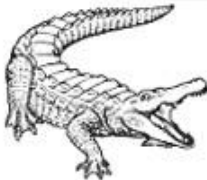
Ek 2. Addenbrook Kognitif Muayenesi-ACE-R Son Gözden Geçirilmiş Versiyon A

ADDENBROOK KOGNİTİF MUAYENESİ – ACE-R Son Gözden Geçirilmiş Versiyon A (2005)						
İsim: _____		Tarih: _____				
Doğum Yılı: _____		Muayene eden: _____				
El Tercihi: _____		Eğitim (yıl): _____				
		Meslek: _____				
ORYANTASYON						
Gün	Tarih	Ay	Yıl	Mevsim	[Skor 0-5]	
☐	☐	☐	☐	☐		
Ülke	Kent	Hastane	Bölüm	Kat	[Skor 0-5]	
☐	☐	☐	☐	☐		
KAYIT						
Mavi ☐	Şahin ☐	Lale ☐	Deneme sayısı _____			[Skor 0-3]
DİKKAT ve KONSANTRASYON						
93	86	79	72	65	[Skor 0-5]	
☐	☐	☐	☐	☐		
A	Y	N	Ü	D		
☐	☐	☐	☐	☐		
BELLEK – Hatırlama						
Mavi ☐	Şahin ☐	Lale ☐				[Skor 0-3]
BELLEK – Anterograd Bellek						
Mahir Çelik Hisar Yokuşu sok, no:73 Arpaçay mah. Ereğli	1. Deneme	2. Deneme	3. Deneme	[Skor 0-7]		
	_____	_____	_____			
	_____	_____	_____			
	_____	_____	_____			
BELLEK – Retrograd Bellek						
Başbakanın adı _____ ☐					[Skor 0-4]	
Türkiye'nin eski kadın başbakanının adı _____ ☐						
Cumhurbaşkanının adı _____ ☐						
Türkiye'nin 1960'larda idam edilen başbakanının adı _____ ☐						

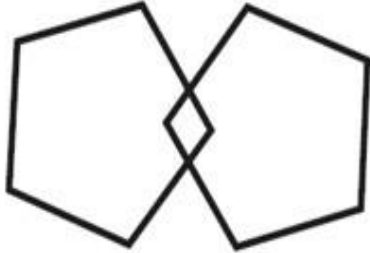
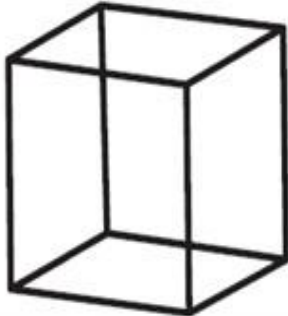
SÖZEL AKICILIK – “K” harfi ve hayvanlar					
K harfi					[Skor 0-7]
				>17	7
				14-17	6
				11-13	5
				8-10	4
				6-7	3
				4-5	2
				2-2	1
				<2	0
				Toplam	Doğru
Hayvanlar					[Skor 0-7]
				>21	7
				17-21	6
				14-16	5
				11-13	4
				9-10	3
				7-8	2
				5-6	1
				<5	0
				Toplam	Doğru
DİL -Anlama					
Okuma					[Skor 0-1]
GÖZLERİNİZİ KAPAYIN					
3 basamaklı emir					[Skor 0-3]
“Kağıdı sağ elinize alın. □ Ortadan ikiye katlayın.□ Ayağınızın dibine bırakın. □”					
DİL - Yazma					
					[Skor 0-1]

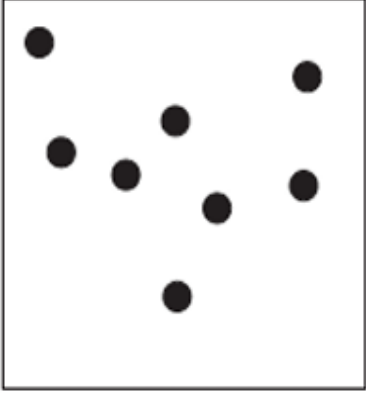
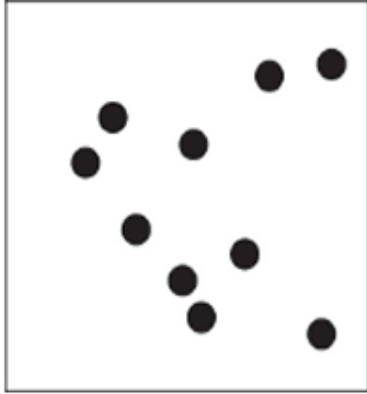
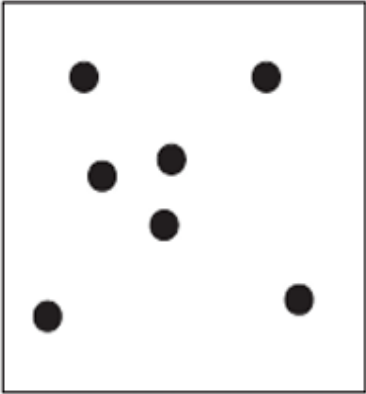
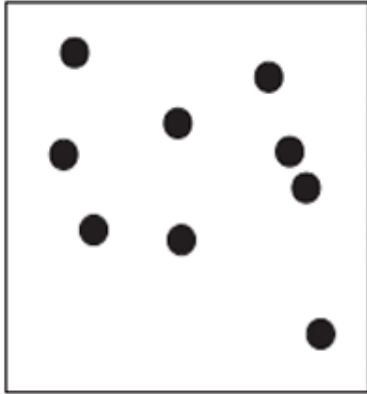
AKICILIK

DİL

DİL - Tekrarlama				
Şereflikoçhisar ☐	Kavrayışsızlık ☐	2	4	[Skor 0-2]
Zavallılık ☐	İstatistikçi ☐	1	3	
		0	0-2	
"Üstünde, ötesinde ve altında" ☐				[Skor 0-1]
"Eğer gelmiş olsaydı belki anlaşılabildik" ☐				[Skor 0-1]
DİL - Adlandırma				
  				[Skor 0-2] Kalem + saat
  				[Skor 0-10]
  				
  				
DİL - Anlama				
- Krallıkla ilgili olanı gösterin _____ - Hangisi keseli bir hayvandır, gösterin _____ - Hangisi Antarktika'da yaşar, gösterin _____ - Hangisi denizcilikle ilgili bir nesnedir, gösterin _____				[Skor 0-4]

DİL

DİL - Okuma			DİL	
Vahşet ☐	Tedavi ☐	Serdengeçti ☐		[Skor 0-1]
Sabahın köründe gitmiş. ☐		Geldiğini görmemişim. ☐		
GÖRSEL-MEKANSAL YETENEKLER				
			[Skor 0-1]	
			[Skor 0-2]	
Saat			[Skor 0-5]	

ALGISAL YETENEKLER		[Skor 0-4]
		GÖRSEL-MEKANSAL YETENEKLER
		

ALGISAL YETENEKLER				[Skor 0-4]	GÖRSEL-MEKANSAL YETENEKLER
HATIRLAMA					
Mahir Çelik Hisar Yokuşu sok., no:73 Arpaçay mah. Ereğli			_____ _____ _____ _____	[Skor 0-7]	
TANIMA					BELLEK
Tahir Çelik	Mahir Çelik	Mahir Çetin	hatırladı	[Skor 0-5]	
Eskihisar sok.	Kale Yokuşu sok.	Hisar Yokuşu sok.	hatırladı		
No: 37	No: 73	No: 76	hatırladı		
Bostanlı mah.	Arpaçay mah.	Narlıçeşme mah.	hatırladı		
Ereğli	Eğridir	Salihli	hatırladı		
GENEL SKORLAR					SKOR
			MMSE	/30	
			ACE-R	/100	
ALTSKORLAR					
			Dikkat ve Oryantasyon	/18	
			Bellek	/26	
			Akıcılık	/14	
			Dil	/26	
			Görsel-Mekansal	/16	

Kaynak: Yıldız, Sinem. Addenbrooke Kognitif Değerlendirme Bataryasının Türk popülasyonu için adaptasyonu. MS thesis. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Ek 3. Beck Depresyon Ölçeği

Beck Depresyon Ölçeği

Bu form son bir (1) hafta içerisinde kendinizi nasıl hissettiğinizi araştırmaya yönelik 21 maddeden oluşmaktadır. Her maddenin karşısındaki dört cevabı dikkatlice okuduktan sonra, size en çok uyan, yani sizin durumunuzu en iyi anlatanı işaretlemeniz gerekmektedir.

- 1 ☐ (0) Üzgün ve sıkıntılı değilim.
☐ (1) Kendimi üzüntülü ve sıkıntılı hissediyorum.
☐ (2) Hep üzüntülü ve sıkıntılıyım. Bundan kurtulamıyorum.
☐ (3) O kadar üzgün ve sıkıntılıyım ki, artık dayanamıyorum.
- 2 ☐ (0) Gelecek hakkında umutsuz ve karamsar değilim.
☐ (1) Gelecek için karamsarım.
☐ (2) Gelecekte beklediğim hiçbir şey yok.
☐ (3) Gelecek hakkında umutsuzum ve sanki hiçbir şey düzelmeyecekmiş gibi geliyor.
- 3 ☐ (0) Kendimi başarısız biri olarak görmüyorum.
☐ (1) Başkalarından daha başarısız olduğumu hissediyorum.
☐ (2) Geçmişe baktığımda başarısızlıklarla dolu olduğumu görüyorum.
☐ (3) Kendimi tümüyle başarısız bir insan olarak görüyorum.
- 4 ☐ (0) Herşeyden eskisi kadar zevk alıyorum.
☐ (1) Birçok şeyden eskiden olduğu gibi zevk alamıyorum.
☐ (2) Artık hiçbir şey bana tam anlamıyla zevk vermiyor.
☐ (3) Herşeyden sıkılıyorum.
- 5 ☐ (0) Kendimi herhangi bir biçimde suçlu hissetmiyorum.
☐ (1) Kendimi zaman zaman suçlu hissediyorum.
☐ (2) Çoğu zaman kendimi suçlu hissediyorum.
☐ (3) Kendimi her zaman suçlu hissediyorum.
- 6 ☐ (0) Kendimden memnunum.
☐ (1) Kendimden pek memnun değilim.
☐ (2) Kendime kızgıyım.
☐ (3) Kendimden nefrete ediyorum.
- 7 ☐ (0) Başkalarından daha kötü olduğumu sanmıyorum.
☐ (1) Hatalarım ve zayıf taraflarım olduğumu düşünmüyorum.
☐ (2) Hatalarımdan dolayı kendimden utanıyorum.
☐ (3) Herşeyi yanlış yapıyormuşum gibi geliyor ve hep kendimi kabahat buluyorum.
- 8 ☐ (0) Kendimi öldürmek gibi düşüncülerim yok.
☐ (1) Kimi zaman kendimi öldürmeyi düşündüğüm oluyor ama yapmıyorum.
☐ (2) Kendimi öldürmek isterdim.
☐ (3) Fırsatını bulsam kendimi öldürürüm.
- 9 ☐ (0) İçimden ağlamak geldiği pek olmuyor.
☐ (1) Zaman zaman içimden ağlamak geliyor.
☐ (2) Çoğu zaman ağlıyorum.
☐ (3) Eskiden ağlayabiliirdim ama şimdi istesem de ağlayamıyorum.
- 10 ☐ (0) Her zaman olduğumdan daha canı sıkın ve sinirli değilim.
☐ (1) Eskisine oranla daha kolay canım sıkılıyor ve kızıyorum.
☐ (2) Herşey canımı sıkıyor ve kendimi hep sinirli hissediyorum.
☐ (3) Canımı sıkın şeylere bile artık kızamıyorum.

- 11 ☐ (0) Başkalarıyla görüşme, konuşma isteğimi kaybetmedim.
☐ (1) Eskisi kadar insanlarla birlikte olmak istemiyorum.
☐ (2) Birileriyle görüşüp konuşmak hiç içimden gelmiyor.
☐ (3) Artık çevremde hiçkimseyi istemiyorum.
- 12 ☐ (0) Karar verirken eskisinden fazla güçlük çekmiyorum.
☐ (1) Eskiden olduğu kadar kolay karar veremiyorum.
☐ (2) Eskiye kıyasla karar vermekte çok güçlük çekiyorum.
☐ (3) Artık hiçbir konuda karar veremiyorum.
- 13 ☐ (0) Her zamankinden farklı göründüğümü sanmıyorum.
☐ (1) Aynada kendime her zamankinden kötü görünüyorum.
☐ (2) Aynaya baktığımda kendimi yaşlanmış ve çirkinleşmiş buluyorum.
☐ (3) Kendimi çok çirkin buluyorum.
- 14 ☐ (0) Eskisi kadar iyi iş güç yapabiliyorum.
☐ (1) Her zaman yaptığım işler şimdi gözümde büyüyor.
☐ (2) Ufacık bir işi bile kendimi çok zorlayarak yapabiliyorum.
☐ (3) Artık hiçbir iş yapamıyorum.
- 15 ☐ (0) Uykum her zamanki gibi.
☐ (1) Eskisi gibi uyuyamıyorum.
☐ (2) Her zamankinden 1-2 saat önce uyanıyorum ve kolay kolay tekrar uykuya dalamıyorum.
☐ (3) Sabahları çok erken uyanıyorum ve bir daha uyuyamıyorum.
- 16 ☐ (0) Kendimi her zamankinden yorgun hissetmiyorum.
☐ (1) Eskiye oranla daha çabuk yoruluyorum.
☐ (2) Her şey beni yoruyor.
☐ (3) Kendimi hiçbir şey yapamayacak kadar yorgun ve bitkin hissediyorum.
- 17 ☐ (0) İştahım her zamanki gibi.
☐ (1) Eskisinden daha iştahsızım.
☐ (2) İştahım çok azaldı.
☐ (3) Hiçbir şey yiyemiyorum.
- 18 ☐ (0) Son zamanlarda zayıflamadım.
☐ (1) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 2 Kg verdim.
☐ (2) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 4 Kg verdim.
☐ (3) Zayıflamaya çalışmadığım halde en az 6 Kg verdim.
- 19 ☐ (0) Sağlığım ile ilgili kaygılarım yok.
☐ (1) Ağrılar, mide sancıları, kabızlık gibi şikayetlerim oluyor ve bunlar beni tasalandırıyor.
☐ (2) Sağlığımın bozulmasından çok kaygılanıyorum ve kafamı başka şeylere vermekte zorlanıyorum.
☐ (3) Sağlık durumum kafama o kadar takılıyor ki, başka hiçbir şey düşünemiyorum.
- 20 ☐ (0) Sekse karşı ilgisimde herhangi bir değişiklik yok.
☐ (1) Eskisine oranla sekse ilgim az.
☐ (2) Cinsel isteğim çok azaldı.
☐ (3) Hiç cinsel istek duymuyorum.
- 21 ☐ (0) Cezalandırılması gereken şeyler yapığımı sanmıyorum.
☐ (1) Yaptıklarımın dolaylı cezalandırılabilceğimi düşünüyorum.
☐ (2) Cezamı çekmeyi bekliyorum.
☐ (3) Sanki cezamı bulmuşum gibi geliyor.

Toplam skor:

Ek 4. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

*“Kişisel Verilerin Korunması Kanunu
kapsamında ilgili belge açık erişime
kapatılmıştır”*



Ek 5. 60. Ulusal Nöroloji Kongresi (Uluslararası Katılımlı) Poster Birincilik Ödülü,
27 Kasım 02 Aralık 2024, Antalya

*Kişisel Verilerin Korunması Kanunu
kapsamında ilgili belge açık erişime
kapatılmıştır”*

