



Nörodejeneratif Hastalıklarda Deneysel Modeller

Experimental Models in Neurodegenerative Diseases

Ülkü Korkmaz¹, Meryem Kaya²

¹Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

²Medicana International İstanbul, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Nörodejeneratif hastalıklar (NDH), nöron fonksiyonlarında ilerleyici kayıp ve yapısal bozulma ile giden bir hastalık grubudur. Ortalama yaşam süresinin artması, NDH'ye sahip hastaların sayısının da gün geçtikçe artmasına ve bu hastalıkların toplumsal sorun haline gelmesine sebep olmuştur. Bu yazının amacı, en sık görülen dört NDH'den (Alzheimer, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı ve amiyotrofik lateral skleroz) yola çıkarak, NDH'lerin patogenezini, tanı ve tedavi seçeneklerini araştırmak için oluşturulmuş deneysel modelleri gözden geçirmek ve okuyucuda genel bir bakış açısı oluşturmaktır.

Anahtar Kelimeler: Nörodejeneratif, Alzheimer, demans, deneysel model

Abstract

Neurodegenerative diseases (NDDs) are a group of diseases characterized by progressive loss and structural deterioration of neuron functions. The rise in the average life expectancy has led to an increase in the number of patients with NDD and these diseases to become a social problem. The aim of this paper is to review the most common NDDs (Alzheimer's disease, Parkinson disease, Huntington disease, and amyotrophic lateral sclerosis) and to examine the experimental models in order to investigate the pathogenesis, diagnosis, and treatment options of NDDs and to provide an overview of the reader.

Keywords: Neurodegenerative, Alzheimer, dementia, experimental model

Giriş

Nörodejeneratif hastalık (NDH) tanımı, nöron fonksiyonlarında ilerleyici kayıp ve yapısal bozulma ile karakterize bir grup hastalığı tarif etmek için kullanılan genel bir tanımdır (1). Bu dejenerasyon, çevresel etkiler ile, rastlantısal olarak, genetik yatkınlıkla ya da bunların kombinasyonu olarak ortaya çıkabilirler.

Bu hastalıklardan, daha sık görülen Alzheimer hastalığı (AH) ve Parkinson hastalığı (PH) genel olarak ileri yaşta bulgu verirken, amiyotrofik lateral skleroz (ALS) ve Huntington hastalığı (HH) erken yaşta ortaya çıkma eğilimindedir (2). Genel olarak, ortalama yaşam süresinin artması nedeniyle NDH'ye sahip hastaların

sayısı da gün geçtikçe artmakta ve bu hastalıklar toplumsal sorun haline gelmektedir (3,4,5).

Toplum genelinde en yaygın demans nedeni AH'dir (6). 2050 yılında, AH'li hasta sayısının yaklaşık 100 milyon olması beklenmektedir (5). Erken yaş grubunda (50 yaş altı) demans prevalansı 4000'de 1'den azdır ve kabaca %30'unun AH olduğu kabul edilmektedir (7).

Bu yazının amacı, en sık görülen dört nörodejeneratif hastalıktan (Alzheimer, Parkinson, HH ve ALS) yola çıkarak, NDH'lerin patogenezini, tanı ve tedavi seçeneklerini araştırmak için oluşturulmuş deneysel modelleri gözden geçirmek ve okuyucuda genel bir bakış açısı oluşturmaktır.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Ülkü Korkmaz, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

E-posta: korkmaz.ulku@gmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-7155-7610

©Telif Hakkı 2019 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

I. Alzheimer Hastalığı

AH, progresif beyin atrofi ile seyreden bir hastalıktır. Erken ve geç başlangıçlı olmak üzere iki tipi bulunsa da %95'ten fazlası ileri yaş grubunda görülür (8). Temel bulguları kognitif yeteneklerde azalma, sinisi başlangıçlı hafıza kaybı, konuşma bozuklukları ve nöropsikiyatrik semptomlardır (9,10). İleri olgularda günlük yaşantıyı bozacak derecede fonksiyon kaybına yol açar.

APOE4, AH için başlıca genetik risk faktörüdür (6). Yeni yapılan çalışmalarla birlikte, AH ile ilişkili 20'den fazla gen lokusu tanımlanmıştır. Bu genler, immün sistem, enflamatuvar yanıt, lipid metabolizması ve endozomal vezikül döngüsü ile de ilişkilidir (6). AH'de, normal olarak yaşanan beyinde hücre sağkalımına katkı sağlayan REST üretimi bozulmuştur. Diğer genlerdeki ve mikro RNA gibi kodlanmayan RNA kodonlarındaki değişiklikler, hastalığın oluşumunda duyarlılık oluşturan diğer genetik durumlardır (6).

Hastalığın kesin tanısı histopatolojik olarak beyin dokusunda intranöronal nörofibriler yumak (NFY) oluşumu, beta amiloid (A β) plak ve hiperfosforile Tau proteini birikiminin gösterilmesi ile konur (11). Beyinde A β birikimi, hücreler arası iletişimi bozarak artmış apoptozise neden olmakta ve bunun sonucunda doku işlevsiz hale gelmektedir (8). İlave olarak granülovakuolar dejenerasyon, amiloid anjiyopati ve Hirano cisimcikleri de görülebilir (9,12). Nörodejenerasyonda etkili olduğu düşünülen diğer nedenler ise insülin direnci oksidatif stres, kolinerjik kayıp, sinaps-nöron kaybı, glutamat entoksikasyonu ve enflamatuvar süreçlerdir (13,14,15,16).

AH'de senil plaklar, amiloid prekürsör proteininin bir parçası olan A β peptitten meydana gelirken, NFY'ler hiperfosforile Tau proteinin polimerizasyonu ile oluşur (2,8). Bu iki molekül ve oluşum mekanizmaları, AH tedavi araştırmalarının, dolayısı ile deneysel AH modellerinin en önemli hedefidir (17). Serebrospinal sıvıda A β_{42} ve Tau seviyelerinin ölçümü, AH için biyolojik belirteç olarak kullanılmaktadır. Bu iki biyolojik belirtecin, hafif kognitif bozukluk evresindeki AH için duyarlılık ve özgüllüğü %85-90 olarak bildirilmiştir (6). Geniş ölçekli klinik çalışmalar, A β_{42} ölçümü ve amiloid pozitron emisyon tomografinin (PET), deneysel araştırmalarda birbirinin yerine kullanılabileceğini düşündürmektedir (18,19).

A β ve Tau birikiminin genetik sebepleri ile ilgili en güçlü genetik veriler, amiloid precursor protein (APP), presenilin-1 (PSEN1) veya PSEN-2'deki mutasyonlarla ilgili çalışmalarından elde edilmiştir. APP, A β peptidlerinin öncü molekülüdür ve APP'deki mutasyonlar A β 'nin

atılımını ve kümeleşme özelliklerini değiştirir. PSEN1 ve PSEN2 ise, APP'yi parçalayan γ sekretazlar için katalitik alt ünedir. Normal formda APOE, A β 'nin proteolitik olarak atılımını artırırken, ϵ 4 varyantı daha az etkili olmaktadır (6).

AH için kurgulanan hayvan modelleri, ya senil plaklar ve NFY oluşumunun neden olduğu nöronal ölümü ya da lokal hasara yol açan maddelerin uygulanması ile oluşan nörotransmitter eksikliğini taklit eder (20). Transgenik modellerde, mutant genler ile endojen A β ve Tau proteini üretimin uyarılırken, nontransgenik modellerde ise, bu proteinler doğrudan beyin içine enjekte edilir (21). Bununla birlikte, nontransgenik modellerdeki akut birikimin, insan beyindeki zamana yayılmış amiloid birikimini tam temsil edemediği bildirilmiştir (22).

Transgenik AH Modelleri

Kendi genomunda transgen olarak adlandırılan yabancı DNA parçası taşıyan hayvanlara "Transgenik hayvan" denir (8). Transgenik hayvanların kullanıldığı deneysel modeller de transgenik model olarak adlandırılır. Oluşturulmak istenen patolojik sürece uygun transgeni taşıyan hayvanlar kullanılır.

AH transgenik fare modelleri hastalığın insandaki tüm bulgularını aynen yansıtamamasına rağmen; hastalığın patolojisinin anlaşılmasında ve tedavi stratejilerinin denenmesinde oldukça faydalı olmaktadır.

AH için üretilmiş ve A β 'nin (Tg2576, PS1/APP, PDAPP, PGDF-APPSW, presenilin conditional KO/APP, CRND8) NFY oluşumu ve mutant Tau birikimine neden olduğunu gösteren, çok sayıda transgenik fare modeli bulunmaktadır.

İdeal bir transgenik model; etiyoloji, patolojik değişimlerin zamanla ilerlemesi, oluşturduğu yapı ve hücrelerin insandaki bulgularla örtüşmesi gibi, insandaki AH'nin birçok yönünü taklit etmelidir (23). Bu nedenle, klinik yelpazedeki farklılıkları açıklayabilmek amacıyla tekli, çift veya üçlü transgenlerin kullanıldığı modeller oluşturulmuştur (23).

Transgenik hayvan olarak hem fare hem de sıçan kullanılabilir de sıçanlarda, farelere göre daha az çözünebilir A β ve plak oluşumu meydana geldiği ve fare modellerinin daha agresif seyrettiği bildirilmiştir (23).

AH'nin yeni tanımlanan prelinik basamağından (erken evre değişiklikler) hipokampal değişikliklerin sorumlu olduğu düşünülmektedir (24). Bu nedenle, modellerin tamamı, düzenli hipokampal fonksiyonun varlığını gerektiren davranışsal kalıplardaki çeşitlilikleri ve yaşa bağımlı bilişsel yetenek kaybını incelemektedir (8).

AH modelleri, esas olarak, sentetik veya doğal A β peptidlerin farklı dozlarda, serebroventriküler alana ya da hipokampusu direkt enjeksiyonu ile elde edilir (8,22). Akut olarak hastalık oluşturan bu modeller, insanlarda zamanla oluşan A β birikimini tam temsil edememektedir (22). Peptid enjeksiyonunun nasıl yapılması gerektiği ve dikkat edilmesi gerekenler Mc Larnon ve ark. tarafından tarif edilmiştir (25).

Buna göre:

- A β 'nin çeşidine göre değişiklik yapılabilmeyle birlikte, düşük miktarlarda enjeksiyon önerilmektedir. *In vivo* ortamda çözünebilen peptid türlerinin, pre-agrege peptidlerle karşılaştırıldığında daha az etkili olabileceği bildirilmiştir.

- Enjekte edilen peptidin etkisiyle oluşabilecek nöron hasarını en aza indirmek için, peptid enjeksiyonu analiz bölgesinden ayrı, beynin iyi tanımlanmış bir bölgesinde yapılmalıdır.

- Peptid enjeksiyonuna yanıt olarak gelişen gliozisin derecesi ölçülmelidir (25).

Transgenik AH modelleri, A β ve Tau üretimini uyarıcılar olmak üzere iki gruptur (20).

A β Modelleri

A β , nörotoksitesiyi direkt olarak uyararak basal ön beyinde kolinerjik yıkıma neden olur. (26). Hastalığın kompleks yapısı nedeniyle, karakteristik özelliklerinin tümünü birden taşıyan bir transgenik model oluşturmak oldukça güçtür. Bu nedenle çoğu model, AH'nin tüm özelliklerini değil, en belirgin patolojik özelliklerini hedeflemiştir. İlk modeller amiloid depolanmasına odaklanırken, APP'nin keşfinden sonra ailesel AH mutasyonlarını taşıyan transgenlerin aşırı üretimine yönelik modeller kullanıma girmiştir (23,6).

Mutasyonun, A β geninin hangi ucunda yerleştiği, modellerdeki plak oluşumu ile doğrudan ilişkilidir. N terminal uçtaki mutasyonlar A β 40 ve A β 42 üretimini artırırken, C ucundaki mutasyonlar ise A β 1-42 üretimini artırmaktadır (8). Bu modellerin çoğunda transgenik APP'nin, endojen APP'den çok daha fazla üretildiği bildirilmiştir (8).

AH'nin insanlardaki gelişimine benzer biçimde, transgenik modellerin büyük kısmında da amiloid yükü yaşa bağlı olarak artmakta ve senil plaklar oluşturmaktadır (26).

A β patolojisini araştıran transgenik modellerin en önemlilerinden birkaçı ve ana özellikleri, şu şekildedir:

Tg2576: En çok tercih edilen modelidir (21). Bu fareler, mutant APP (Swedish mutasyonu taşıyan

insan APP695) sentezlemektedir. A β artışı ikinci aydan itibaren gözlenebilmektedir. 12 ay civarında plak oluşumun saptanması, patolojinin, yaşa bağımlı A β birikimi ile ilişkisini ortaya koymaktadır. A β 'nin çözünebilen oligomerik formunun birikimi ise, 5-6. aylarda ortaya çıkan hipokampal sinaptik ve kognitif bozulma ile ilişkilendirilmiştir. Tg2576 fareler, NFY ve sinir hasarı oluşturmamasına rağmen 5 ay sonunda oligomerik Tau'nun birikimine neden olmaktadır (23,20). Tg2576 farelerde, hipokampusta ekstraselüler sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) aktivitesinde, tanıma hafızasında ve ERK'e bağımlı olaysal, ilişkisel ve mekansal hafızada ve öğrenmede eksiklikler oluşur. Bilişsel düzeydeki tüm bu kayıplar, insanda AH'nin başlangıç evresini temsil etmektedir. Bu modellerin avantajı, hastalığın biyolojik belirteçlerinin önceden saptanarak önlenmesi ve terapötik müdahalelerin kolaylıkla takip edilebilmesidir (24). Bu model, ayrıca AH ve insülin direnci ilişkisini araştırmak için de kullanılmıştır (8).

McGill-R-Thy1-APP: Swedish ve Indiana mutasyonlarını taşıyan hAPP751 genini açıklar. Bir sıçan modelidir. Tek transgen ile AH benzeri amiloid patolojisi oluşturabilen tek model olduğu için önemlidir. Bu sıçanların tek transgene sahip olması sayesinde, beynin AH ile ilişkili spesifik bir bölgesinde, insan APP üretimi sağlanabilmiştir (8).

PSEN1: A β 42'yi selektif olarak yükseltir (27). PDAPP: Yoğun plak oluşumu sağlar. Aşı tedavisi araştırmalarında tercih edilen bir modeldir (21).

Tau Modelleri

İnsan Tau proteinin aşırı üretiminin, hem hiperfosforil Tau oluşumuna hem de nörofibriler bozulmaya neden olduğu bildirilmiştir (8). İlerleyen kognitif azalma ve duysal-motor ve refleks cevabındaki bozukluklar, NFY ve olgun Tau kompleksinin birikimi ve beyin sapı ile omurilikteki aşırı aksonal hasar ile orantılıdır (28). Sık kullanılan bazı mutant Tau modelleri şunlardır:

JNPL3: NFY oluşumu ve buna bağlı hücre kaybını gösteren ilk modeldir (20). P301L mutasyonu ile oluşturulur.

TAPP: Hibrit bir modeldir. Tg2576 ve JNPL3'ün çaprazlanmasıyla ortaya çıkmıştır. Bu model, ön beyindeki MAPT patolojisini JNPL3'e göre daha belirgin biçimde ortaya çıkartmaktadır

Mutant APP/PS1: Bu modelde kullanılan ilk farelerin, mutant APP/PS1'i eksprese ettiği fakat aşırı Tau üretimi yapmadığı bildirilmiştir (29). Bu farelerde, aşırı A β üretimi, endojen fare Tau'sunda hiperfosforilasyonu

uyarırken, NFY oluşumuna neden olmamaktadır. Buna sebep olarak da endojen fare Tau'sunun NFY oluşturma kapasitesinin düşük oluşu gösterilmiştir. Oysa ki bu farelerin beynine sentetik pre-agregasyonlu A β enjekte edildiğinde, enjeksiyon alanında ve bu alanla bağlantılı nöronlarda NFY oluşumu izlenebilmektedir (29). Ayrıca, yüksek plak yüküne sahip modellerde, yaşlı plakları çevreleyen patolojik hiperfosforile Tau (p-Tau) birikiminin neden olduğu distrofik nöritler gösterilmiştir (29). Aşırı miktarda mutant APP/PS1 üreten transgenik sıçanlar, sahip oldukları insan vahşi tip Tau genetik zemininde, Tau'nun aşırı üretiminden bağımsız olarak, p-Tau'ya karşı antikolar ve Tau-modifikasyonları geliştirmektedir. Fare modelleri arasındaki bu farklılıklar, fare soyları ve her bir soyun ürettiği endojen fare Tau'sunun farklı izoformlara ve/veya farklı ifade düzeylerine sahip olmasına bağlanmıştır. Örneğin; TauP301S transgenik fareleri ile mutant APP geçişi, sadece dişi yavrularda NFY artışına sebep olmaktadır.

Sonuç olarak, hem A β hem de Tau-patolojisi olan birleşik bir modelde anti-A β immünizasyonu, Tau fosforilasyonunda erken patolojik değişiklikleri azaltmaktadır (29).

Transgenik Olmayan AH Modelleri

Transgenik olmayan modeller, daha çok ileri yaştaki demanslı hastalardaki kognitif bozuklukların, kolinerjik eksiklikten kaynaklandığını savunan, "kolinerjik hasar" hipotezini test etmek için kullanılmıştır.

AH'de izlenen kortikal kolinerjik nöral kaybı uyararak için kimyasal bileşik uygulamaları (skopalamın, kolşisin, alüminyum ve p75NTR) veya iatrojenik lezyon oluşturma (beyin travması, bilateral hipokampal fimbrio-fariks kesilmesi, adrenalektomi, ooferektomi ve iskemi sonrası hipertermi) gibi uygulamalar kullanılmaktadır (20,23,30,31).

Kullanılan uyarıcı bileşiklerden skopalamın, kolşisin ve alüminyum nonspesifik iken, p75NTR kolinerjik sinirler için spesifiktir.

Bunlara ilaveten, A β antikoları uygulanarak oluşturulan immün yanıt modeli, insülin/fosfoinazitid-3-kinaz (PI3-K) yolağı üzerinden oluşturulan hiperinsülinemik model ve streptozotosin (STZ) ile indüklenmiş AH modeli gibi modeller de kullanılmaktadır (8,31,32).

II. Parkinson Hastalığı

PH, parkinsonizm sendromunun en sık görülen varyantıdır ve ileri yaş grubunun nörodejeneratif

hastalıkları arasında AH'nin ardından ikinci sıklıkta görülür. Avrupa için 50 yaşın üzerindeki PH'li birey sayısının katlanarak arttığı ve 2030'a kadar 8,7 ile 9,3 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (33).

Substansia nigra başta olmak üzere, beyin sapındaki pigmentli dopaminerjik nöronlarda kayıp ve sağ kalan nöronlarda Lewy cisimciği denen birikintilerle karakterizedir (34).

Parkinsonizm, tremor, rijidite, bradikinezi, akinezi ve postüral anormallikler ile karakterize klinik bir durumdur. PH, diğer parkinsonizm çeşitlerinden (progressif supranükleer paralizi, multipl sistem atrofi grubu hastalıklar vs), kendine has patolojisi ve dopaminerjik tedaviye iyi yanıt vermesi ile ayrılır (35).

Nörofibriller birikimler olan Lewy cisimciklerinin temel bileşeni, presinaptik bir protein olan α -sinükleindir (36). Ailesel geçişli PH geçişinde ise, bir ubiquitin-protein ligaz olan "Park" genindeki mutasyonlar ve lösin açısından zengin tekrarlı kinaz 2'deki (LRRK2) mutasyonlar öne çıkmaktadır (37,38).

Deney hayvanlarında PH oluşturmak için, bu mutasyonları taşıyan transgenik modeller ve hastalığın patofizyolojik mekanizmalarını taklit eden farmakolojik modeller kullanılmaktadır.

Transgenik PH Modelleri

PH'ye sebep olan ve aralarında α -sinüklein, LRRK2, Parkin, DJ-1 ve PTEN-inklü kinaz 1'in (PINK1) de bulunduğu birçok gen mutasyonu tanımlanmıştır (39). Transgenik PH modellerinin oluşturulmasında da bu genetik mutasyonlar kullanılır. En önemlileri, ailesel PH ile ilişkisi olduğu gösterilen ilk gen olan α -sinüklein, otozomal dominant kalıtsal PH'nin başlıca genetik nedenini olarak bildirilen LRRK2, otozomal resesif PH'nin en sık nedeni olan Parkin ve otozomal resesif PH'nin ikinci en sık sebebi olarak gösterilen PINK1 modelleridir (21,38,40,41).

Transgenik Olmayan PH Modelleri

Nigrostriatal yolda kimyasal olarak hasar oluşturma prensibi ile elde edilirler. Akut etki ile, kısa süre içinde dejenerasyon oluşturabilmeleri artı özellikleri iken, genellikle Lewy cisimciği oluşturamadıkları için, bu hedefe yönelik kullanılamazlar. Ana kullanım alanları nigrostriatal nörodejenerasyona yönelik tedavi araçlarının denenmesidir (37).

Deneysel hasarı oluşturmak için kullanılan etkenler arasında; 6-hidroksidopamin, 1-metil 4-fenil 1,2,3,6-tetrahidropridin, çeşitli böcek ilaçları (rotenon,

maneb vs), çeşitli psikostimülanlar, lipopolisakkarit enjeksiyonları, α -sinüklein vektör enjeksiyonları ve manganez inhalasyonu bulunmaktadır (37,41,42,43,44).

III. Huntington Hastalığı

Otozomal dominant geçen, merkezi sinir sisteminde ağır nörodejenerasyonla seyreden, erken başlangıçlı ve ilerleyici bir hastalıktır (45). Temel bulgusu olan ve hastalığa adını veren "kore"ye, bilişsel/davranışsal bozukluklar ve motor koordinasyonda bozulma eşlik eder. Psikiyatrik semptomlar da bu ilerleyici hastalığın bir diğer bulgusudur (45).

HH, huntingtin proteinini (HTT) kodlayan gende CAG kodonunu tekrar eden bir mutasyon ile ilişkilidir. Bu mutasyon nedeniyle, normalden daha uzun bir poliglutamin sentez edilir. Tekrarlardaki artış düzeyi, klinik hastalığın ortaya çıkış olasılığı ile orantılıdır (46). Deneysel HH modelleri de bu mutasyonları taşıyan transgenik hayvanlar ya da son mutant HTT'nin (mHTT) etkisini taklit edecek nörotoksinlerin beyne doğrudan uygulanması ile oluşturulmuştur (47).

Transgenik HH Modelleri

HH'de, poliQ yolunu kapsayan, *in vivo* olarak üretilen N-terminal bölünme ürünleri, mHTT'nin agregasyonu ve toksisitesinden sorumludur. Normalde HTT, ağırlıklı olarak sitoplazmik alanda dağılmıştır, nükleus içinde ise az miktarda bulunur. Mutant HTT ise daha fazla nükleer yerleşim gösterir, bu da gen transkripsiyonundaki değişikliklerin toksisitesinde önemli olabileceğini düşündürmektedir.

mHTT transgeni ile oluşturulan modelleri, genellikle N-terminal parçası üzerinde etkilidir. Bu modeller, HH'ye özgü bilişsel ve davranışsal belirtileri hızlı bir şekilde ortaya çıkartırlar (47). Bu modellerden biri olan R6/2 fare modeli, semptomların en hızlı gelişmesini sağlayan ve beyinde huntingtin kalıntılarının en yaygın olduğu modeldir (48).

Bilişsel, motor ve psikiyatrik bozulmayla birlikte striatal ve kortikal atrofi oluşturmak da isteniyorsa, maya ve bakteri aracılı transgenik modeller (YAC128 ve BACHD) tercih edilmelidir (47).

Transgenik Olmayan HH Modelleri

mHTT'nin etkilerini seçici olarak taklit etmeyi amaçlarlar. Bu modellerde lezyon oluşturmak için kullanılan yöntemler; glutamat reseptör agonistlerinin striatal alana doğrudan enjeksiyonu, bazı nörotoksinler ve mitokondrial toksinlerin periferik uygulamaları şeklindedir (47,48).

Glutamat beyindeki ana uyarıcı nörotransmitterdir ve sinyal iletimindeki bozukluklar HH dahil birçok nörolojik bozuklukla ilişkilidir. Nörotoksin enjeksiyonu ile oluşturulan ilk model olan kainik asit/ibutenik asit modeli, HH'den etkilenen ve etkilenmeyen nöronları ayırabilirken, mitokondrial toksin uygulamaları bilateral akut striatal hasar oluşturmaları yönünden önemlidir (47,48).

IV. Amiyotrofik Lateral Skleroz

ALS, korteks, beyin sapı ve spinal kordu tutan, ilerleyici bir motor nöron dejenerasyonu hastalığıdır. Ortalama tanı yaşı 50 ila 75 yaş arasındadır. ALS'li hastaların yaklaşık %10'unda aile öyküsü vardır, geriye kalanlar ise sporadik olarak sınıflandırılmıştır (49).

Tipik olarak hızlı seyrederek hastaların çoğu, solunum yetmezliği başladıktan sonraki 3 ila 5 yıl içinde ölmektedir. 2040 yılına kadar dünya çapında ALS tanısı konmuş hasta sayısının yaklaşık 400.000'e ulaşması beklenmektedir (3). AH ve PH gibi diğer NDH'lere göre daha nadir olsa da, en sık motor nöron hastalığı olması açısından önemlidir.

Hastalığın etiyolojisinde genetik, elektrik ve manyetik alana maruziyet, pestisit maruziyeti, kirli hava maruziyeti, ağır metal maruziyeti, profesyonel sporlar (özellikle futbol ve Amerikan futbolu), travma, alkol ve sigara bağımlılığı gibi çok çeşitli faktörler suçlanmaktadır (49).

Transgenik ALS Modelleri

ALS vakalarının %10 kadarının ailesel geçiş gösterdiği bildirilmiştir (49). ALS oluşumunda etkili olduğu gösterilen 27 gen mutasyonunu taşıyan transgenik hayvanlar, bu hastalığı modellemek için kullanılmaktadır (50).

En sık kullanılan transgenik ALS modeli mutant insan *SOD1* geni taşıyan fare modelidir (51,52,53). *SOD1* dışında, TARDB (TDP43) ve C21orf72 (ALS ve frontotemporal demansların en sık genetik nedeni) modelleri de sıkça kullanılmakta olup tümü ALS'nin tipik bulgularını ortaya çıkarmaktadır (50).

Transgenik Olmayan ALS Modelleri

Güncel literatürde, transgenik olmayan deneysel ALS modeli içeren yayına rastlanmamıştır.

V. NDH Modellerinde Görüntüleme

İster transgenik ister nontransgenik olsun, NDH modellerinin görüntülemesi, insan NDH'lerinin

görüntülemesi prensipleri ile benzerdir. Unutulmaması gereken, fare modellerinin, insan hastalığının tüm karmaşık yapısını yansıtan kopyalar olmaktan çok, hastalığına neden olan patolojik süreçler için bir “yol modeli” olduğudur. Dolayısı ile görüntüleme modalitesi, çalışılan patolojik yolağa uygun olmalıdır. Elbette, deneysel model görüntüleme için kullanılacak sistemler insan sistemleri değil, deney hayvanının (NDH’ler için fare, sıçan ve daha az sıklıkta maymun) boyutlarına uygun “küçük hayvan görüntüleme” sistemleridir.

Deneysel NDH modellerinin değerlendirmesinde davranış testleri ve görüntüleme beraber kullanılır. Genel olarak, erken dönem değişiklikleri görüntülemek için kullanışlı olan yöntemler, tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT), PET ve MRG gibi fonksiyonel görüntüleme yöntemleridir. Günümüzde yaygın olarak kullanılan hibrid sistemler [SPECT/bilgisayarlı tomografi (BT), PET/BT ve PET/MRG], anatomik ve fonksiyonel görüntülemeyi birleştirerek çok daha verimli sonuçlar sunmaktadır (54).

Klinik uygulamaya benzer biçimde, prelinik deneysel görüntülemede de, amaç beyindeki nörokimyasal değişimleri göstermek olduğunda SPECT ve PET sistemleri oldukça hassas uzaysal çözünürlük sağlamaktadır. MRG sistemleri ise, plak oluşumları ve nörodejenerasyona bağlı atrofik alanları saptamada öne çıkmaktadır. Fonksiyonel MRG ile beyin kan akımı da verimli biçimde takip edilebilir (54).

NDH araştırmalarında kullanılacak bir diğer yöntem de *in vivo* optik görüntülemedir (OG). Bu yöntemde, hastalığın biyolojik belirtecini üreten ve aktivasyon yeteneğine sahip bir gen parçasına bağlı olarak, görüntülemede kullanılacak bir floresan proteini de üreten transgenik fareler kullanılır. Radyasyon ve radyonüklid işaretçilerin kullanılmaması, karmaşık cerrahi teknikler gerektirmemesi ve maliyetinin düşük olması OG’nin avantajlarıdır (55).

En sık NDH’ler olan AH, PH, HH ve ALS için kullanılacak görüntüleme yöntemlerinden bazıları şunlardır:

AH Model Görüntülemeleri

AD’nin transgenik fare modelleri, hastalığın patolojisini *in vivo* olarak göstermek ve genotip-fenotip etkileşimini ortaya koymak için temel araçlar haline gelmiştir.

In vivo deneylerin çoğunda, çözünmez protein agregaları olan AP’lerin rolü araştırılmaktadır. Küçük hayvan MRG sistemleri, AP’lerin yapısında bulunan

demirden faydalanarak, T2 ağırlıklı sekanslarda AP’leri başarılı biçimde gösterebilmektedir. Bu görüntülerde, AP ile komşu beyin dokusu arasındaki zemin/lezion oranı, “lokal manyetik duyarlılık” olarak tarif edilmektedir (56). Buna karşılık, AP’lerin MRG ile görülebilir hale gelmesi için hastalığın ileri dönemde olması gerektiğinden, erken dönem değerlendirmede verimsiz olmaktadır.

Serebral amiloid anjiyopatiyi (SAA) hedefleyebilen, amiloid antikoru IgG4.1 ile işaretlenmiş nano veziküller, hem erken tanı ajanı hem de terapötik olarak kullanılmaktadır. Bu nano taşıyıcılar, gadolinyum bazlı MRG kontrast maddeleri veya iyot 125 gibi SPECT ajanları ile şelatlanarak, görüntülemede kullanılmaktadır.

F18-FDG PET ile ölçülen beyin glikoz metabolizması, AH’nin en duyarlı biyolojik belirteçlerinden biridir (57). Klasik olarak AH’de, glukoz metabolizması, kortikal ve hipokampal bölgelerde erken ve kademeli olarak azalır. Buna karşılık, APP/PS1 modelinde, F18-FDG PET ile hipokampusta ve striatumda korteksin yaşına bağlı glikoz tutulum artışı gösterilmiştir (57). Benzer şekilde, Tg2576 farelerinde de FDG PET, proton MRG spektrometri ile ortaya konan yüksek taurin konsantrasyonları ile ilişkili hipermetabolizma göstermiştir. Aynı şekilde, 11C-PIB bileşiği, transgenik farelerde kan beyin bariyerini kolayca geçer ve normal beyin dokusundan hızlı bir şekilde temizlenerek Aβ plakların PET sistemleri ile görüntülenmesini sağlar. C11-PIB görüntülemede özgünlük, modele ve plak yapısına bağımlıdır. Sadece klasik ve yaygın Aβ plaklara değil, aynı zamanda SAA lezyonlarına da bağlanır.

Işık mikroskopisi ile incelemeler, çok yüksek çözünürlüğe sahiptir, ancak incelenen beyin yapılarına ulaşabilmek için inceltirilmiş kemik alanları veya kraniyotomi gibi optik bir pencereye gereklidir. Diğer yandan, yakın kızılötesi floresans, uzaysal çözünürlükten feragat ederek, daha derin beyin yapılarının üç boyutlu görüntülenmesini sağlar. Tipik olarak histopatolojik değerlendirme için kullanılan amiloide spesifik boyalar kimyasal olarak modifiye edilerek, *in vivo* amiloid plak tespitinde kullanılacak görüntüleme problemleri elde edilmiştir (58).

PH Model Görüntülemeleri

In vivo görüntüleme, özellikle MRG ve nükleer görüntüleme teknikleri (SPECT ve PET), PH’nin ilerleyişini ve tedaviye yanıtı değerlendirmede faydalıdır.

Beyin fonksiyonunun biyolojik belirteci olan beyin metabolizmasını sayısal olarak ölçmek için, MRG spektroskopisi tercih edilen yöntemdir. Spektroskopik

olarak glutamaterjik, GABAerjik ve astroglial fonksiyonlarını değerlendirmek için (1,6-3C2) glukoz veya (2-13C) asetat enfüzyonu kullanılabilir (54).

DAT bağlı radyoışaretleyiciler, nigrositriatal yolağın *in vivo* görüntülemesinde PET ve SPECT ajanı olarak yaygın kullanıma sahiptir (59). DAT SPECT görüntüleme, klinik çalışmalarda nigrositriatal dopaminerjik nöronların kaybını doğrulamak veya dışlamak için sıklıkla kullanılır.

Kantitatif I-123 FP-CIT pinhole SPECT görüntüleme, PH fare modellerinde strial dopamin seviyeleri saptanabilmektedir, ancak nigral nöron sayısını öngörmede başarılı değildir (59).

F-18-DOPA PET, klinikte ve hayvan modellerinin değerlendirilmesinde, *in vivo* presinaptik dopaminerjik bütünlüğün saptanması için altın standart görüntüleme yöntemidir. Bu radyo işaretleyicinin çok hızlı metabolize olması nedeniyle, transgenik farelerde dopaminerjik değişiklikleri izleyebilmek için uzun yarı ömürlü bir VMAT2 ligandı olan F18-dihidrotetrabenzin kullanılmaktadır. Bunun dışında 2β-karbometoksi-3β-(4-klorofenil)-8-(2-[F-18]-floretoil)-nortropan da, insanlar ve maymunlarda dopaminerjik sistemi değerlendirmede başarılıdır (54).

PH'nin patolojik süreçlerinden biri olan nöroenflamasyonu görüntülemek için de radyonüklid yöntemler kullanılır. Bunun için kullanılan radyo işaretleyiciler (örneğin; isokinolon PK1195), aktif mikrogliaların *in vivo* dağılımını takip edebilirler. PH modellerinde PET görüntülemenin faydalı olduğu diğer alan da C11-PBB3 ile, Tau patolojisinin karakteristik yayılımını göstermesidir (60).

Dopaminerjik nöronlarda PH'ye bağlı oluşan apoptozu *in vivo* olarak görüntülemek için floresan OG faydalıdır.

HH Model Görüntülemeleri

HH modellerini görüntülemeye en yaygın kullanılan yöntem MRG incelemesidir.

Transgenik fare modellerinin *ex vivo* MRG incelemesinin, azalmış striatal ve artmış ventriküler hacimler gibi morfolojik değişiklikleri geleneksel histoloji ile iyi korele şekilde gösterdiği bildirilmiştir.

HH'de, beyindeki glutamat dağılımını haritalandırmak için, MRG ile glutamat kimyasal değişimi doyunluk transferi (gluCEST) görüntülemesi önerilmektedir (61). HH modellerinde mGluR1 düşüşünü ölçmek içinse *in vivo* C11-metilbenzamid PET kullanılmıştır (62). C11 radyoligand, transgenik farelerin striatumunda, kontrol grubuna göre daha fazla tutulur.

ALS Model Görüntülemeleri

ALS'nin hayvan modellerini değerlendirmede MRG tercih edilecek görüntüleme yöntemidir. Beyin sapı motor çekirdeğindeki nörodejenerasyon, semptomlar başlamadan önce bile T2 ağırlıklı MRG ile görüntülenebilmektedir. Preklinik MRG'nin, insan ve fareler arasındaki analogiyi tespit etmede faydalı olduğu bulunmuştur (63). T2 ölçümleri, açık difüzyon katsayısı sekanslarının aksine, hayvanın yaşından etkilenmez.

MRG, tanısal faydalarına ek olarak, ALS fare modellerine enjekte edilen kök hücrelerin izlenmesinde de kullanılmıştır.

Ex vivo transmisyon elektron mikroskopisi, immünohistokimyasal çalışmalar ve immünofloresans çalışmaları, omurilikteki nörovasküler değişikliklerin gösterilmesinde kullanılmaktadır. SOD1 farelerde, spinal kılcal damarların *in vivo* iki-foton mikroskopta görüntülenmesi, kılcal damarların hem çapının hem de yoğunluğunun azaldığını göstermiştir (64).

PET görüntülemenin, ALS model farelerinde patolojik ve enflamatuvar süreçlerin değerlendirilmesinde yararlı olduğu bildirilmiştir (65).

Gargiulo ve ark. F-18-DPA-714'ün, beyincik ve beyin sapında artmış oranda tutulduğunu *in vivo* olarak göstererek, translokator proteini ekspresyonu ve mikrogliyal aktivasyon çalışması için [F-18] -DPA-714'ün uygulanabilirliği ve duyarlılığı kanıtlamıştır (66).

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

Çıkar çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

1. Shamim IA. Neurodegenerative Diseases. New York: Springer; 2012.
2. Avila J, Lucas J, Hernandez F. Animal Models for Neurodegenerative Disease. Cambridge: The Royal Society of Chemistry; 2011.
3. Arthur KC, Calvo A, Price TR, Geiger JT, Chiò A, Traynor BJ. Projected increase in amyotrophic lateral sclerosis from 2015 to 2040. Nat Commun 2016;7:12408.
4. Prince, Martin, Comas-Herrera, Adelina, Knapp, Martin et al. World Alzheimer report 2016: improving healthcare for people living with dementia: coverage, quality and costs now and in the future. Alzheimer's Disease International (ADI), London, UK.
5. Hooijmans CR, Kiliaan AJ. Fatty acids, lipid metabolism and Alzheimer pathology. Eur J Pharmacol 2008;585:176-196.

6. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S et al. Alzheimer's disease. *Lancet* 2016;388:505-517.
7. Lambert MA, Bickel H, Prince M, et al. Estimating the burden of early onset dementia; systematic review of disease prevalence. *Eur J Neurol* 2014;21:563-569.
8. Elçioğlu HK, Yılmaz G, İlhan B, Karan MA. Alzheimer Hastalığında Deneysel Hayvan Modelleri. *Nobel Med* 2018;14:5-13.
9. Hardiman O, Doherty CP, Elamin M, Bede P. *Neurodegenerative Disorders*. Switzerland: Springer International Publishing; 2016.
10. Sonkusare SK, Kaul CL, Ramarao P. Dementia of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders-memantine, a new hope. *Pharmacol Res* 2005;51:1-17.
11. Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007;8:101-112.
12. Perl DP. *Neuropathology of Alzheimer's Disease*. Mt Sinai J Med 2010;77:32-42.
13. Viola KL, Klein WL. Amyloid β oligomers in Alzheimer's disease pathogenesis, treatment, and diagnosis. *Acta Neuropathol* 2015;129:183-206.
14. Hynd MR, Scott HL, Dodd PR. Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neurochem Int* 2004;45:583-595.
15. Pratico D. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease: A reappraisal. *Trends Pharmacol Sci* 2008;29:609-615.
16. Salminen A, Ojala J, Kauppinen A, Kaarniranta K, Suuronen T. Inflammation in Alzheimer's disease: Amyloid- β oligomers trigger innate immunity defence via pattern recognition receptors. *Prog Neurobiol* 2009;87:181-184.
17. Schemmerta S, Schartmanna E, Honolda D, Zafiu C, Ziehma T, Langenb KJ et al. Deceleration of the neurodegenerative phenotype in pyroglutamate-A β accumulating transgenic mice by oral treatment with the A β oligomer eliminating compound RD2. *Neurobiology of Disease* 2019;124:36-45.
18. Mattsson N, Insel PS, Landau S, et al. Diagnostic accuracy of CSF Ab42 and florbetapir PET for Alzheimer's disease. *Ann Clin Transl Neurol* 2014;1:534-543.
19. Palmqvist S, Zetterberg H, Blennow K, Vestberg S, Andreasson U, Brooks DJ, et al. Accuracy of brain amyloid detection in clinical practice using cerebrospinal fluid β -amyloid 42 a cross-validation study against amyloid positron emission tomography. *JAMA Neurol* 2014;71:1282-1289.
20. Şahin Ş. Deneysel Alzheimer Hastalığı Modelleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Neurology Special Topics* 2012;5:102-106.
21. Tomruk C, Şirin C, Buhur A, et al. The four horsemen of neurodegenerative diseases Alzheimer, Parkinson, Huntington and amyotrophic lateral skleroz; clinical definition and experimental models. *FNG & Bilim Tıp Dergisi* 2018;4:37-43.
22. Puzzo D, Gulisano W, Palmeri A, Arancio O. Rodent models for Alzheimer's disease drug discovery. *Expert Opin Drug Discov* 2015;10:703-711.
23. Carmo SD, Cuello CA. Modeling Alzheimer's disease in transgenic rats, *Molecular Neurodegeneration* 2013;8:1-11.
24. Dineley KT, Jahrling JB, Denner L. Insulin resistance in Alzheimer's disease, *Neurobiol Dis* 2014;72:92-103.
25. Mc Larnon J. Correlated inflammatory responses and neurodegeneration in peptid-injected animal models of Alzheimer's disease, *Biomed Research International* 2014;9:23670.
26. Sadigh-Eteghad S, Saberमारouf B, Majdi A, et al. Amyloid-beta: a crucial factor in Alzheimer's Disease. *Med Princ Pract* 2015;24:1-10.
27. McGowan E, Eriksen J, Hutton M. A decade of modeling Alzheimer's disease in transgenic mice. *Trends Genet* 2006;22:281-289.
28. Zilka N, Filipcik P, Koson P, et al. Truncated Tau from sporadic Alzheimer's disease suffices to drive neurofibrillary degeneration in vivo. *FEBS Lett* 2006;580:3582-3588.
29. Stancu IC, Vasconcelos B, Terwel D, et al. Models of amyloid beta induced Tau pathology: the lonAg and folded road to understand the mechanism. *Molecular Neurodegeneration* 2014;9:51.
30. Chesselet MF, Carmichael ST. Animal models of neurological disorders. *Neurotherapeutics* 2012;9:241-244.
31. Bajo R, Pusil S, López ME, et al. Scopolamine effects on functional brain connectivity: a pharmacological model of Alzheimer's disease. *Sci Rep* 2015;5:9748.
32. Calvo-Ochoa E, Arias C. Cellular and metabolic alterations in the hippocampus caused by insulin signalling dysfunction and its association with cognitive impairment during aging and Alzheimer's disease: studies in animal models. *Diabetes Metabolism Research and Reviews* 2015;31:1-13.
33. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* Jan 2007;68:384-386.
34. Victor S, Van Laar, Sarah B. Berman. Mitochondrial dynamics in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2009;218:247-256.
35. Çakmur R. Parkinson Hastalığının Epidemiyolojisi ve Klinik Özellikleri. *Türkiye Klinikleri J Neur* 2003;1:160-163.
36. Wakabayashi K, Tanji K, Odagiri S, Miki Y, Mori F, Takahashi H. The Lewy body in Parkinson's disease and related neurodegenerative disorders. *Mol Neurobiol* 2013;47:495-508.
37. Gubellini P, Kachidian P. Animal models of Parkinson's disease: An updated overview. *Revue Neurologique* 2015;171:750-761.
38. Fujimoto T, Kuwahara T, Eguchi T, Sakurai M, Komori T, Iwatsubo T. Parkinson's disease-associated mutant LRRK2

- phosphorylates Rab7L1 and modifies trans-Golgi morphology. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2018;495:1708-1715.
39. Mariucci G, Pagiotti R, Galli F, Romani L, Carmela Conte C. The potential role of toll-like receptor 4 in mediating dopaminergic cell loss and alpha-synuclein expression in the acute MPTP mouse model of Parkinson's Disease. *J Mol Neurosci* 2018;64:611-618.
 40. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the a-Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease. *Science* 1997;276:2045-2047.
 41. Blandini F, Armentero MT. Animal models of Parkinson's disease. *FEBS J* 2012;279:1156-1166.
 42. Lindgren HS, Lelos MJ, Dunnett SB. Do a-synuclein vector injections provide a better model of Parkinson's disease than the classic 6-hydroxydopamine model? *Exp Neurol* 2012;237:36-42.
 43. Sanchez-Betancourt J, Anaya-Martínez V, Gutierrez-Valdez AL, et al. Manganese mixture inhalation is a reliable Parkinson disease model in rats. *Neurotoxicology* 2012;33:1346-1355.
 44. Jackson-Lewis V, Blesa J, Przedborski S. Animal models of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:183-185.
 45. Vuong K, Canning CG, Menan JC, Loy CT. Gait, balance, and falls in Huntington disease. *Handb Clin Neurol* 2016;159:251-260.
 46. Sugars KL and Rubinsztein DC. Transcriptional abnormalities in Huntington disease. *TRENDS in Genetics* 2003;19:233-238.
 47. Pouladi MA, Morton AJ, Hayden MR. Choosing an animal model for the study of Huntington's disease. *Nature Reviews. Neuroscience* 2013;14:708-721.
 48. Mehrotra A, Sood A, Sandhir R. Mitochondrial modulators improve lipid composition and attenuate memory deficits in experimental model of Huntington's disease. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2015;410:281-292.
 49. Talbott EO, Malek AM, Lacomis D. The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Handb Clin Neurol* 2016;138:225-238.
 50. Chia R, Chiò A, Traynor BJ. Novel genes associated with amyotrophic lateral sclerosis: diagnostic and clinical implications. *Lancet Neurol* 2018;17:94-102.
 51. Martineau E, Di Polo A, Velde CV, Robitaille R. Dynamic neuromuscular remodeling precedes motor-unit loss in a Mouse model of ALS. *eLife* 2018;7:e41973.
 52. McCampbell A, Cole T, Wegener AJ, et al. Antisense oligonucleotides extend survival and reverse decrement in muscle response in ALS models. *J Clin Invest.* 2018;128:3558-3567.
 53. Pennati A, Asress S, Glass JD, Galipeau J. Adoptive transfer of IL-10+ regulatory B cells decreases myeloid-derived macrophages in the central nervous system in a transgenic amyotrophic lateral sclerosis model. *Cell Mol Immunol* 2018;15:727-730.
 54. Albanese S, Greco A, Auletta L, Mancini M. Mouse models of neurodegenerative disease: preclinical imaging and neurovascular component. *Brain Imaging Behav* 2018;12:1160-1196.
 55. Patterson AP, Booth SA, Saba R. The emerging use of in vivo optical imaging in the study of neurodegenerative diseases. *BioMed Research International* 2014;2014:401306.
 56. Wadghiri YZ, Li J, Wang J, et al. Detection of amyloid plaques targeted by bifunctional USPIO in Alzheimer's Disease transgenic mice using magnetic resonance microimaging. *PLoS ONE* 2013;8:e57097.
 57. Poisnel G, Hérard AS, Tannir E, et al. Increased regional cerebral glucose uptake in an APP/PS1 model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2012;33:1995-2005.
 58. Lin AJ, Liu G, Castello NA, et al. Optical imaging in an Alzheimer's mouse model reveals amyloid- β -dependent vascular impairment. *Neurophotonics* 2014;1:011005.
 59. Alvarez-Fischer D, Blessmann G, Trosowski C, et al. Quantitative [(123)I]-FP-CIT pinhole SPECT imaging predicts striatal dopamine levels, but not number of nigral neurons in different mouse models of Parkinson's disease. *NeuroImage* 2007;38:5-12.
 60. Shinotoh H, Shimada H, Kokubo Y, et al. Tau imaging detects distinctive distribution of tau pathology in ALS/PDC on the Kii Peninsula. *Neurology* 2019;92:1-12.
 61. Pépin J, Francelle L, Carrillo-de Sauvage MA, de Longprez L, Gipchtein P, Cambon K, et al. In vivo imaging of brain glutamate defects in a knock-in mouse model of Huntington's disease. *NeuroImage* 2016;139:53-64.
 62. Yamasaki T, Fujinaga M, Yui J, et al. Noninvasive quantification of metabotropic glutamate receptor type 1 with [11C] ITDM: a small-animal PET study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2014;34:606-612.
 63. Zang DW, Yang Q, Wang HX, Egan G, Lopes EC, Cheema SS. Magnetic resonance imaging reveals neuronal degeneration in the brainstem of the superoxide dismutase 1 transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurosci* 2004;20:1745-1751.
 64. Miyazaki K, Masamoto K, Morimoto N, et al. Early and progressive impairment of spinal blood flow-glucose metabolism coupling in motor neuron degeneration of ALS model mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012;32:456-467.
 65. Brownell AL, Kuruppu D, Kil KE, et al. PET imaging studies show enhanced expression of mGluR5 and inflammatory response during progressive degeneration in ALS mouse model expressing SOD1-G93A gene. *J Neuroinflammation* 2015;12:217.
 66. Gargiulo S, Anzilotti S, Coda ARD, et al. Imaging of brain TSPO expression in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis with 18F-DPA-714 and micro-PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1348-1359