

Nörodejeneratif Hastalıklar İçin Biyobelirteçler

Biomarkers for Neurodegenerative Diseases

Susie M.D. HENLEY,^a
Gillian P. BATES,^b
Sarah J. TABRIZI^{c,d}

^aDementia Research Centre,
Institute of Neurology, University
College London, London,

^bMedical and Molecular Genetics,
GKT School of Medicine, King's
College London, London,

^cDepartment of Clinical Neurology,
National Hospital for Neurology and
Neurosurgery, London;

^dDepartment of Neurodegenerative
Disease, Institute of Neurology,
London, UK

Yazışma Adresi/Correspondence:

Sarah J. TABRIZI
Institute of Neurology, Queen Square,
London WC1N 3BG, UK
sarah.tabrizi@prion.ucl.ac.uk

Current Opinion in Neurology 2005, 18:698–705

Kısaltmalar

ADC	açık diffüzyon katsayısı
ALS	amyotrofik lateral skleroz
BOS	beyin-omurilik sıvısı
fMRG	fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
MCI	hafif bilişsel bozukluk
MRG	manyetik rezonans görüntüleme
MTL	medyal temporal lob
PET	pozitron emisyon tomografisi
ROI	ilgililenen alan
SPECT	tek pozitron emisyon bilgisayarlı tomografisi

© 2005 Lippincott Williams & Wilkins
1350-7540

ÖZET Derlemenin amacı: Nörodejeneratif hastalıklardaki mevcut klinik araştırmanın temel hedeflerinden biri hastalığın erken tanısının ve nöronal disfonksiyonun presemptomatik tanısının geliştirilmesidir. Ayrıca bu grup hastalıklarda hastalığın ilerlemesini değerlendirmek için de daha iyi araçlara gereksinimimiz vardır. Günümüzde potansiyel hastalık-düzenleyici pek çok terapi geliştirilmekte ve prelinik evrede değerlendirilmektedir ve yakın gelecekte acilen biyobelirteçlerin gerekli olduğu klinik çalışmalara neden olacaktır. Bu derleme başlıca nörodejeneratif hastalıklarda biyobelirteç araştırmaları alanını özetlemektedir. **Son bulgular:** Biyobelirteçleri tanımlamak için pek çok farklı yaklaşım yürütülmektedir ve hastalardan alınan doku ile biyosıvıların biyokimyasal, proteomik, metabanomik ve gen dizi profili gibi en yeni teknolojilere ek olarak görüntüleme, nörofizyolojik ve bilişsel testleri içerir. Bu alanların her birindeki anahtar yeni bulgular tartışılmaktadır. **Özet:** İdeal biyobelirtecin kolayca sayılması, ölçülmesi, çoğaltılabilmesi, genel popülasyonda büyük çeşitlilik göstermemesi ve komorbid faktörlerden etkilenmemesi gerekir. Tedavilerin değerlendirilmesi için biyobelirteçler hastalığın ilerleyişi ile doğrusal olarak değişmeli ve hastalığın tanımlı kliniko-patolojik parametreleri ile yakından ilişkili olmalıdır. Bir biyobelirtecin tüm bu özellikleri karşılaması olası değildir ve muhtemelen erken tanı ve benzer şekilde terapötik çalışmalarda hastalık ilerleyişinin değerlendirilmesi için birden fazla biyobelirteç gerekecektir. Örneğin, görüntüleme, biyo-kimyasal ve genomik profile ek olarak spesifik bilişsel ve nörofizyolojik testleri kapsayan daha detaylı klinik değerlendirmelerin kombinasyonu olasılıkla gerekecektir.

Anahtar Kelimeler: Biyobelirteç, tanımlar, nörodejenerasyon, terapötikler

ABSTRACT Purpose of review: A major goal of current clinical research in neurodegenerative diseases is to improve early detection of disease and presymptomatic detection of neuronal dysfunction. We also need better tools to assess disease progression in this group of disorders. Currently, many potential disease-modifying therapies are being developed and evaluated at the preclinical stage, and will lead to clinical trials in the near future for which biomarkers are urgently needed. This review summarizes the field of biomarker research in the major neurodegenerative diseases. **Recent findings:** Many different approaches are being undertaken to identify biomarkers and include imaging, neurophysiological and cognitive testing in addition to newer technologies such as biochemical, proteomic, metabanomic and gene array profiling of tissue and biofluids from patients. Key recent findings in each of these areas are discussed. **Summary:** The ideal biomarker needs to be easy to quantify and measure, reproducible, not subject to wide variation in the general population and unaffected by comorbid factors. For evaluation of therapies the biomarker needs to change linearly with disease progression and closely correlate with established clinico-pathological parameters of the disease. It is unlikely that any one biomarker will fulfil all these characteristics, and it is likely that more than one biomarker will be needed for early diagnosis and similarly for evaluation of disease progression for therapeutic trials. For example, the combination of more detailed clinical assessments encompassing specific cognitive and neurophysiological testing, in addition to imaging, biochemical and genomic profiling, is likely to be needed.

Key Words: Biomarker, diagnostics, neurodegeneration, therapeutics

Bir biyobelirteç, belirli bir hastalığın klinik belirtileri ve sonuçları ile doğrudan bağlantılı bir biyolojik sürecin varlığının veya sonucunun bir göstergesidir (tanımlar için Tablo 1'e bakınız). Biyobelirteçler kronik nörodejeneratif hastalıklarda hastalık-düzenleyici terapilerin etkili olma olasılığının en yüksek olduğu evrede erken tanının geliştirilmesi, hastalık ilerleyişinin ve herhangi bir terapötik müdahalenin etkinliğinin monitorizasyonu için özellikle uygundur. Alzheimer hastalığı demansın en sık formudur ve klinik olarak demans var olana kadar tanı konulamaz. Fakat, son yıllarda, Alzheimer hastalığının 'hafif bilişsel bozukluk' (MCI) olarak tanımlanan, hafif bellek bozukluğu ile giden, açık demansın olmadığı klinik fazı, çok ilgi çekmektedir.¹ Günümüzde MCI'lı bir hastada Alzheimer hastalığının başlangıcı mı yoksa ilerleme göstermeyen benign bir MCI formu mu olduğunu belirleyecek klinik bir yöntem yoktur; MCI'dan demanslı Alzheimer hastalığına dönüşüm oranı her yıl için yaklaşık %15'tir.² Bu nedenle MCI olgularında başlangıç aşamasındaki Alzheimer hastalığının tespiti için tanısal biyobelirteçlere büyük bir ihtiyaç vardır, böylece semptomatik (yani kolineraz inhibitörleri) veya hastalık-düzenleyici tedaviler hastalığın erken dönemlerinde verilebilir.

Parkinson hastalığının erken evrelerde tanısı çok zor olabilir ve esansiyel tremor, multi sistem atrofi ve ilerleyici supranükleer palsi gibi başka hastalıklar tarafından taklit edilebilir. Ayrıca, bir hasta Parkinson hastalığının klinik belirtileri ile başvurduğunda dopaminerjik nigral hücrelerde çoktan %50 civarında bir azalma olmuştur³ ve öyle görünüyor ki Parkinson hastalığının prelinik fazı yaklaşık 5 yıl sürmektedir.^{4*} Açıkça nörokoruyucu

sayılan ajanlar ile tedavi belirgin nöron kaybı olmadan bu prelinik evrede, en çok fayda gösterecektir. Presemptomatik ve semptomatik Parkinson hastalığı tanısında yardımcı olacak veya destekleyici hedef sağlayacak biyobelirteçlerin tanımlanması (Tablo 1) bu heterojen hastalığın katmanlanmasına yardımcı olacaktır.^{4*} Bu, klinik ve genetik olarak heterojen olan ve özellikle prelinik tanı ve terapötik müdahalenin değerlendirilmesinde kullanım için biyolojik ve destekleyici belirteçlerin araştırılmakta olduğu amyotrofik lateral skleroz için de geçerlidir. İdeal olarak, belirteçler doğrudan ALS'deki motor nöronal dejenerasyonu yansıtmalıdır fakat kanda ve beyin-omurilik sıvısında (BOS) tespit edilen bazı biyokimyasal oksidatif stres ve eksitotoksikite belirteçleri olmasına rağmen bugüne kadar bunun zor olduğu görülmüştür.⁵

Huntington hastalığı otozomal dominant nörodejeneratif bir bozukluktur, ortalama başlangıç yaşı 37'dir ve ABD ile Batı Avrupa ülkelerinde insidansı 4-10 000'dir. Huntington proteinini kodlayan gendeki CAG tekrarındaki artış nedeniyle ortaya çıkar. Huntington hastalığındaki genetik mutasyon hastalığın kesin tanısal bir göstergesi olarak görev yapsa da (ayrıt edici belirteçtir), klinik hastalık durumu üzerine bilgi sağlamaz. Huntington hastalığında hastalık-düzenleyici etkileri araştıran terapötik denemeler birkaç nedenle zordur. Hastalık yavaş ilerler; Birleştirilmiş Huntington Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UHDRS) ve Toplam Fonksiyonel Kapasite (TFC) derecelendirme ölçekleri, klinik ortamda çok kullanışlı olmalarına rağmen, özellikle davranışsal/psikiyatrik değerlendirmede büyük ölçüm farklılıklarına sahiptirler ve bu nedenle kısa zaman periyodlarındaki ilerlemeye duyarsızdırlar. Ölçeklerin hastalığın

TABLO 1: Biyobelirteçlerin tanımları.

Biyobelirteçler (biyolojik belirteç)	Normal biyolojik süreçler, patojenik süreçler veya bir terapötik müdahaleye farmakolojik yanıtların bir göstergesi olarak değerlendirilen ve objektif olarak ölçülen bir özelliktir
Bir destekleyici belirteç	Klinik bir hedef yerine geçmesi istenen biyobelirteç,örneğin hastalık-düzenleyici bir tedavi çalışmasında. Bir destekleyici belirtecin epidemiyolojik, terapötik, patofizyolojik veya diğer bilimsel kanıtlara dayalı olarak klinik faydayı (veya zarar ya da fayda veya zarar olmayışını) öngörmesi beklenir
Hastalık -düzenleyici terapi	Hastalığın sadece semptomlarından ziyade altta yatan patofizyolojisini etkileyen bir tedavi (bu tedavilerin bir sonucu olarak semptomlarda düzelme olabilmesine rağmen). Nörodejeneratif hastalıklardaki mevcut pek çok klinik değerlendirme derecelendirme ölçekleri ile olan problem şudur ki altta yatan hastalık süreci üzerindeki etkilerle salt semptomatik faydayı ayırt edemezler

Kaynak :Biyobelirteç Tanımları Çalışma Grubu 2001.

ilerleyişi üzerindeki etkileri, semptomatik faydalar-
dan ayırt etme yeteneği sınırlıdır. Ayrıca, Huntington
hastalığı olan hastalar çeşitli klinik fenotiplerle (deği-
şen derecelerde motor, bilişsel ve psikiyatrik semp-
tomlar) başvururlar ve bu durum, klinik ölçekleri
kullanarak karşılaştırmalı değerlendirmeler yapılma-
sını zorlaştırabilir. Bu yüzden Huntington hastalığın-
da hastalık ilerleyişini takipte kullanılacak geçerli
durum biyobelirteçleri ve sonuç ölçeklerine acilen ih-
tiyaç vardır. Ek olarak, presemptomatik Huntington
hastalığı geni taşıyıcılarında hastalıkla ilişkili deği-
şiklikleri yansıtan biyobelirteçlerin tanımlanması
hastalığın ortaya çıkışını geciktirecek tedavilerin ge-
liştirilmesi ve takibi için gereklidir.

Bu derleme başlıca nörodejeneratif hastalık-
lardaki biyobelirteçleri tanımlamak için yürütül-
mekte olan mevcut yaklaşımları ve transgenik fare
modellerinin analizinin insan hastalığı için nasıl
bilgi sağlayacağını ve umut veren araştırma yolla-
rına ışık tutacağını özetlemeyi amaçlamaktadır.
Ayrıca biyobelirtecin geçerli kılınması ve klinik
pratik ve tedavi çalışmalarındaki kullanımları ile
ilişkili problemleri kısaca tartışmaktadır.

■ NÖRODEJENERATİF HASTALIK İÇİN BİR BİYOBELİRTEÇ OLARAK NÖROGÖRÜNTÜLEMENİN KULLANIMI

Beyin görüntüleme nörolojik bozukluklarda hem
tanı hem de ilerlemenin ölçümü için bir biyobelir-
teç olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır. Gör-
üntüleme beyin yapıları [örn. manyetik rezonans
görüntüleme (MRG)/bilgisayarlı tomografi], işlev-
leri [fonksiyonel MRG (fMRG), pozitron emisyon
tomografisi (PET), tek pozitron emisyon bilgisa-
yarlı tomografisi (SPECT)], metabolitler [manyetik
rezonans spektroskopisi (MRS)] veya perfüzyonunun
invazif olmayan bir değerlendirmesini sağlar ve
radyo-işaretleli ligandların kullanımı ile spesifik re-
septör (örn. Dopa) veya moleküler (örn. amiloid)
yoğunlukların tahminine imkan verir.

Görüntüleme zaman içerisinde tekrarlanabilir
ve klinik skorlarla ilgili olarak daha objektif ve kesin
değişim ölçümleri sağlar. Ayrıca görüntüleme klinik
semptomlara tanı konulmadan önce beyin hacmi ve-
ya metabolizmasındaki anormallikleri de tespit ede-
bilir. Günümüzde, nörokoruyucu ilaçların ne zaman

verilmesi gerektiğini belirlemek üzere, diğer yönler-
den presemptomatik olan hastalardaki anormallik-
leri tespit etmek için beyin görüntülemenin
kullanılmasına çok ilgi duyulmaktadır.

YAPISAL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Yapısal görüntüleme atrofi tarzını görüntülemek ve
ilgilenilen spesifik alanların (ROI) hacimlerini ve at-
rofi hızını ölçmek için kullanılabilir. Patolojik ola-
rak, özellikle medyal temporal lobun (MTL)
Alzheimer hastalığında erken dönemde etkilendiği
bilinmektedir ve görüntüleme Alzheimer hastalığın-
da MTL yapılarının normal yaşlanmaya göre daha
küçük ve atrofi hızının daha yüksek olduğunu^{6*} ve
MTL atrofi hızının sağlıklı yaşlı bireylerde gelecek-
teki bellek kaybını belirtebileceğini göstermiştir.⁷
Son zamanlarda, değişik MTL yapıları ilerleme^{8*} ve
Alzheimer hastalığı için risk faktörlerinin potansiyel
biyobelirteçleri olarak karşılaştırılmıştır.^{9*} Bir ailevi
Alzheimer hastalığı görüntülemesi olgusunda, deği-
şiklikler klinik tanıdan en az 5 yıl önce belirgin hale
gelmiştir.¹⁰ Atrofinin MTL ve hemisferik (tüm beyin
ve ventriküller) ölçümlerinin kapsamlı bir karşıla-
ştırmasında, Jack ve ark.^{11*} hemisferik ölçümlerin
MTL ölçümlerine göre klinik değişim ile daha istik-
rarlı bir ilişki gösterdiğini ve MRG ölçümlerinin ge-
nel olarak bilişsel ölçümlerden daha güvenilir
olduğunu buldular. Bu, MRG ile, bilişsel ölçümlere
göre, eşdeğer etki büyüklüklerini tespit etmek için
daha küçük örnek büyüklüklerinin yeterli olacağını
düşündürmektedir. Ek olarak, daha yaygın atrofinin
ölçümleri klinik ve bilişsel ölçümlerle iyi ilişki göste-
rebilir ve ilerlemenin temsilci belirteçleri olarak da
görev yapabilir. Atrofinin MRG ölçümleri Alzheimer
hastalığında randomize kontrollü klinik çalışmalarda
sonuç ölçütleri olarak zaten kullanılmaktadır.^{12**}

Diğer ROI'ler diğer hastalıklarda patolojik ola-
rak etkilenir; örneğin, orta-sajittal MRG'de orta be-
yinin pons alanlarına oranı ilerleyici supranükleer
palsiyi Parkinson hastalığı, çoklu sistemik atrofi ve
normal kontrollerden ayırt etmek için tanısız bir
belirteç olarak önerilmiştir.^{13*} MRG sporadik Cre-
utzfeldt-Jakob hastalığı tanısında da yardımcı olabi-
bilir.¹⁴ Bir genetik belirteci olan Huntington hasta-
lığında çalışmalar başlangıcın önceden tahmini ve
kaybın ölçülmesi üzerine odaklanmıştır. Presem-
ptomatik gen taşıyıcılarında striatal atrofi hızı klinik

semptomların tahmin edilen başlangıcından çok önce artar; Bu durum, başlangıcı geciktirmeye yönelik her türlü nörokoruyucu çalışmanın insanları tahmini başlangıçtan en az 10 yıl önce hedef alması gerektiğini düşündürmektedir.¹⁵ Tüm beyin atrofi hızının erken Huntington hastalığı hastalarında arttığını gösteren kanıtlar da vardır ve bu 6 ay gibi kısa zaman periyodlarındaki değişimi ölçmenin hızlı ve güvenilir bir yolu olabilir (S.M.D. Henley, E.K. Warrington, C. Frost, ve ark., yayınlanmamış veri).

Son zamanlarda, ilgi tüm beyinde (önceden belirlenmiş ROI'lerden ziyade) gri ve beyaz cevher hacmini araştırmak için daha yanlıgsız, otomatikleştirilmiş bir tekniğe de odaklanmıştır. Voxel'e dayalı morfometri (VBM)¹⁶ beyin grupları arasındaki doku hacimlerini karşılaştırır ve nihai istatistiksel parametrik harita hacimde anlamlı grup farklılıkları olan alanları gösterir. Testa ve ark.¹⁷ erken Alzheimer hastalığında kontrollere göre hipokampal atrofiyi tespit etmede VBM'nin ROI volümetrisinden çok daha doğru olduğunu öne sürerken Hirata ve ark.¹⁸ erken Alzheimer hastalığı hastalarını bir kontrol grubu ile karşılaştırmak için, %87.8 doğruluk ile ayırım yapan bir yazılım geliştirdiler. Benzer yanlıgsız bir teknik tensor-based morfometridir; VBM'ye benzer fakat farklı zaman noktalarındaki iki görüntüleme arasındaki farklardan elde edilen bilgiyi kullanır ve dolayısıyla zaman içerisinde hacimdeki değişiklikleri ölçer. Bu, sonrasında Alzheimer hastalığına dönen MCI hastalarında, dönmeyenlere göre daha fazla gri cevher kaybı olduğunu¹⁹ ve presemptomatik Huntington hastalığı gen taşıyıcılarında, aynı zaman periyodunda klinik bozulma yokken, kontrollere göre artmış atrofi olduğunu göstermek için kullanılmıştır.²⁰ Etkilenen önsüreçsel adımlar, ROI yöntemlerine göre, atrofının yerini belirlemede doğruluğun azalmasına yol açabilirse de, kısalmış uygulama zamanı ve bu tekniklerin nisbi duyarlılığı çalışmalarda maliyetler ve örneklem bütünlükleri için anlamlıdır.

FONKSİYONEL GÖRÜNTÜLEME

Fonksiyonel görüntüleme teknikleri istirahat durumu veya davranışsal bir görev sırasında beyin fonksiyonunun göstergeleri olarak bölgesel serebral kan akımı (rCBF), beyin metabolitleri, beyin reseptör bağlanması veya su diffüzyon hızının ölçümüne

imkan verir. Klinik veya hacimsel değişiklikler belirgin hale gelmeden önce işlevsel değişimi tespit etme potansiyelleri vardır ve bu nedenle 'presemptomatik' hastalık başlangıcının belirteçleri ve potansiyel nörokoruyucu terapilerin ölçütleri olarak özellikle faydalı olabilir.

FONKSİYONEL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

fMRG beyinde kan oksijen düzeyine bağımlı (BOLD) hemodinamik cevabı ölçer ve dolayısıyla nöronal aktivitenin dolaylı bir ölçütüdür. Huntington hastalığında fMRG presemptomatik gen taşıyıcılarında bazen ölçülebilen klinik veya bilişsel bozukluklar yokken kontrollere göre azalmış BOLD cevapları göstermiştir (örn.^{21,22}). Paulsen ve ark.²³ başlangıca yakın (<12 yıl) gen taşıyıcılarında, kontrollere göre daha küçük kaudat çekirdekler, daha kötü davranışsal performans ve kaudat, talamus ve putamende azalmış aktivasyon olduğunu buldular. Başlangıca kadarki tahmini zamanları 12 yılın üstünde olan bir grup gen taşıyıcısında, herhangi bir hacimsel veya davranışsal farklılık yokken, aynı alanlardaki azalmış aktiviteyi ilk gösterenler de muhtemelen onlardır. Benzer şekilde, MCI'da, Dickerson ve ark.²⁴ hipokampal ve parahipokampal alanlarda artmış BOLD aktivasyonunun başlangıçta daha büyük klinik bozulma ve takipte daha kötü durumla ilişkili olduğunu gösterdiler, fakat aynı alanların hacimleri ile böyle bir ilişki bulunmadı. Bu nedenle fMRG bunlar ve diğer hastalıklarda en erken presemptomatik değişimi tespit etmek için bir araç olabilir ve değişim hızlarını ölçmek için uzun dönemli olarak kullanılabilir.

MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPI

MRS seçilen beyin alanlarında rölatif metabolit miktarlarını ölçmek için kullanılır. Azalmış N-asetilaspartat/ kreatin oranı (NAA/Cr) takiben MCI'dan Alzheimer hastalığına dönüşümün bir belirteci olarak önerilmiştir.²⁵ Bunlar demansı olmayan Parkinson hastalarında, kontrollere göre bilişsel azalmanın belirteçleri olarak da önerilmiştir.²⁶

POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ VE TEK POZİTRON EMİSYON BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİSİ

SPECT ve PET rCBF'de, metabolizma veya beyin reseptör bağlanmasını ölçmek için radyoaktif madde-

leri kullanır. Florodeoksiglukoz PET, Alzheimer hastalığı ve MCI'da spesifik alanlarda azalmış glukoz alımı görüldüğünden (örn.^{27*}) ve bilişsel olarak normal erişkinlerde azalmış glukoz alımı ile apoprotein E ε4 gen dozu arasında bir ilişki olduğundan²⁸ presemptomatik 'risk altındaki' popülasyonda yararlı bir belirteç olabilir. Yakın zamanda amiloidi *in vivo* görüntülemek için yeni bileşikler geliştirilmiştir (örn.^{29**}) ki bu PET'in, Alzheimer hastalığında amiloid birikiminin doğal seyri çalışılmasında ve belki anti-amiloid terapilerin geliştirilmesinde kullanılması olasılığını doğurmuştur. Huntington hastalığında, PET striatal D2 reseptör bağlanması doğrusal bir azalma göstermiştir³⁰ ve striatal greft tedavisinin bir belirteci olarak kullanılmıştır, striatumda düzelen beyin glukoz metabolizması klinik düzelme ile ilişkilidir.³¹ PET Parkinson hastalığında dopamin iletimini çalışmak için yaygın olarak kullanılmaktadır fakat henüz sonuçlar PET verilerinin klinik çalışmalarda destekleyici hedef olarak kabul edilmesine yetecek kadar güçlü bir ilişkide değildir.^{32*}

DİFFÜZYON-AĞIRLIKLILIKLI

MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Diffüzyon-ağırlıklı MRG beyindeki su difüzyon katsayılarını ölçer ve ölçülen açık difüzyon katsayıları (ADC) yapısal bütünlüğün bir göstergesi olarak kullanılabilir. MCI'da artmış hipokampal ADC'ler azalmış hacimlerle ilişkilendirilmiştir ve başlangıçta ADC'lerin daha yüksek oluşu ile Alzheimer hastalığına ilerleme riskinin daha yüksek oluşu arasında bağlantı kurulmuştur. Artmış ADC'ler Huntington hastalığında atrofi gösterdiği bilinen alanlarda da bulunmuştur ve alanların çoğundaki artış klinik evre ile ilişkilidir.³³

Tüm bu fonksiyonel teknikler, muhtemelen hacimsel değişiklikler tespit edilebilir hale gelmeden önce, disfonksiyonun varsayılan belirteçlerini göstermekle birlikte, PET ve SPECT'in dezavantajları göreceli maliyetleri ve radyoaktif maddelerin kullanımını; yani, klinik bir araç olmaktan çok öncelikle bir araştırma aracı olarak kalabilirler. Özellikle prelinik hastalıkta, tanıyı artırmak amacıyla görüntüleme belirteçlerini diğer yöntemlerden gelenlerle kombine etmede faydalı bulunabilirler.³⁴

BİYOBELİRTEÇ TANIMLANMASI İÇİN DNA MİKRODİZİLERİNİN KULLANIMI

Yakın zamanda insan genomunun dizisinin belirlenmesi ve biyoteknolojideki gelişmeler birlikte insan dokularının kapsamlı moleküler profilinin çıkarılmasına imkan sağlamıştır. Bugüne dek, doku mikrodizileri kanser alanında tanı, prognoz ve tedavi cevabının tahmininde potansiyel işlevi olan moleküllerin keşfinin kolaylaştırılmasında merkezi bir rol oynamıştır.³⁵ Gen-ifadesi profilinin çıkarılması başlangıç aşamasındaki Alzheimer hastalığı hastalarından alınan post-mortem beyin dokusundaki mRNA değişikliklerini belirlemek için kullanılmaktadır.³⁶ Bu çalışmalar çok sayıda hücresel yolağın genomik düzenlenmesindeki yaygın değişikliklerin, başlangıç aşamasındaki Alzheimer hastalığı ile başlıca ilişkili olduğunu ortaya çıkarmıştır ve hastalık patolojisinin erken belirtileri ile ilişkili olarak yaygın transkripsiyonel cevapları göstermiştir. Erken Alzheimer hastalığında bu yolların detaylı tetkiki patojenik mekanizmalara dair önemli bilgiler sağlayabilir ve duruma terapötik/biyobelirteç yaklaşımları önerebilir.

Huntington hastalığında, dizi teknolojisini kullanarak potansiyel biyobelirteç tanımlanmasına dair iki yeni bildirim vardır. İlki^{37*} iki farklı Huntington hastalığı fare modeli ve hastalardan iskelet kaslarında ortak gen ifadesi değişikliklerini tanımladı. Tüm gruplarda hastalık ilerlemesini yansıtan gen ifadesi değişiklikleri buldular ve kas gen ifadesinin klinik Huntington hastalığı derecelendirme sistemlerini tamamlamak için objektif bir belirteç olarak kullanılabilirliğini öne sürdüler.^{37*} Bir kas iğne biyopsisinin BOS analizi için lomber ponksiyondan muhtemelen daha az invazif bir yöntem olduğu düşünüldüğünde bu mümkündür ve bunun uygulanabilir bir yaklaşım olduğunu geçerli kılmak için pek çok çalışma devam etmektedir. İkinci bildirim Huntington hastalığı hastalarının kanının ifade profilini içeriyordu ve kontrolleri, presemptomatik Huntington hastalığı gen taşıyıcıları ve semptomatik Huntington hastalığı hastalarını ayırt edebilen 12 uyarılmış mRNA'yı içeren bir alt seri tanımladılar.^{38*} Ek olarak, erken presemptomatik hastalar (yaşları ve CAG tekrarı uzunluğuna göre hastalık başlangıcına uzak olduğu tahmin edilenler) kontrollere benzer gen ifadesi değişiklikleri gösterirken, geç presemptomatik hastalar (hastalık

başlangıcından uzak olduğu tahmin edilenler) semptomatik Huntington hastalığı hastalarına benzeyen değişmiş ifade gösterdiler³⁸. Bu ilgi çekici bulgular periferik kanda değişmiş olan bir gen alt serisinin hastalığın ilerleyişi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Şimdi önemli olan görev biyobelirteç olarak belirleyici değerlerini sağlamak için bunları farklı Huntington hastalığı olan hasta gruplarında geçerli kılmaktır.

BİYOBELİRTEÇ TANIMLANMASINA PROTEOMİKS YAKLAŞIMLAR

Proteomiks bir doku veya biyosivinin (genellikle BOS veya plazma) protein profilinin analizine odaklanan bir teknolojidir-özellikle ekspresyon proteomiks, protein düzeylerindeki dengeli durum değişikliklerini ve spesifik hastalıklar sonucunda oluşan veya toksik ajanlar gibi çeşitli dış faktörlerin neden olduğu posttranslasyonel modifikasyonları inceler. Bu teknik günümüzde dünyada pek çok grup tarafından Alzheimer hastalığı,³⁹ Parkinson hastalığı,⁴⁰ Huntington hastalığı⁴¹ ve ALS'deki⁴² özgül protein profillerini çalışmak ve tanımlamak için kullanılmaktadır. Veriler birikmektedir ve bu bilgilerin protein ekspresyonunda nörodejenerasyonla ilişkili değişikliklere kapsamlı bir bakış sağlayacağı ve biyobelirteçlerin tanımlanmasını kolaylaştıracağı umut edilmektedir.

DOKULAR VE BİYOSIVILARIN METABONOMİK PROFİLİ

Sağlam bir doku veya biyosivindeki yüzlerce veya binlerce düşük moleküler ağırlıklı metabolitlerdeki değişiklikleri inceleyen bir sistem yaklaşımı belirli hastalıkları veya toksik durumları olan bireyleri etkili biçimde ayırt etme olasılığını sunar. Biyolojik sistemlerdeki metabolik değişiklikleri anlamaya yönelik bu yaklaşımlar yaygın olarak metabonomiks ve metabolomiks şeklinde adlandırılır.^{43,44} Bu çok değişkenli metabolik analizlerin prelinik ilaç güvenliği değerlendirmesi, hastalık tanısı, bitki metabolit profili ve çevre bilim gibi çeşitli uygulamaları vardır ve duyarlı bireylerde üçlü damar koroner arter hastalığının invazif olmayan tanısında zaten kullanılmaktadır.⁴⁵ Bu teknikler nükleer manyetik rezonans spektroskopisi ve gaz kromatografi veya sıvı kromatografi ile kitle spektrometriyi birlikte kullanır ve çok değişkenli istatistiksel modelleme ile plazma, BOS, idrar veya hat-

ta katı dokunun metabolik analizine imkan verir. Nörodejeneratif hastalıklarda biyobelirteçleri tanımlamak için bu tekniğin uygulanmasına ilgi giderek artmaktadır ve transgenik fare modellerinin profillerinin çıkarılması zaten bu tekniğin bu konudaki uygulamalarını göstermiştir.⁴⁶

BEYİN-OMURİLİK SIVISI VE SERUMDA TANIMLANAN BİYOKİMYASAL BİYOBELİRTEÇLER

Alzheimer hastalığında bugüne kadar bulunan en umut veren biyokimyasal belirteç BOS analizi ile bulunmuştur. A β 42 peptidinde bir azalma Alzheimer hastalığı hastalarının %80-90'ında bildirilmiştir,⁴⁷ muhtemelen Alzheimer hastalığı ilerledikçe BOS'taki A β 42 peptidi beyinde plak oluşturmak için biriktirildiğinden BOS'taki konsantrasyonu azalmaktadır. BOS toplam τ proteininin Alzheimer hastalığında dramatik olarak artmış olduğu gösterilmiştir.⁴⁷ BOS'ta A β 42 ve toplam τ ölçümlerinin tek başına duyarlılıkları %60'ın altında olmasına rağmen, bu belirteçlerin her ikisinin kombinasyonunun Alzheimer hastalığı tanısında %90 civarında bir duyarlılığı olduğu bildirilmiştir ki klinik değerlendirme ve görüntüleme ile kombine edildiğinde klinik tanıda yüksek oranda doğruluk sağlar.⁴⁸ Bu aşamada bu BOS belirteçlerinin hastalık gelişiminin tahmini bir ölçüsü olarak doğruluğunun gösterilmesi için daha çok çalışmaya gerek vardır, fakat MCI⁴⁹ ve hatta risk altındaki kontrollerde⁵⁰ bu BOS belirteçlerinde değişikliklere dair bazı öneriler vardır. Alzheimer hastalığındaki bulguların aksine, frontotemporal demanslı (FTD) hastalardaki BOS profili belirgin olarak azalmış BOS τ düzeylerini gösterdi ki bu durum hacimsel görüntülemelemedeki frontal ve temporal atrofi ile anlamlı olarak ilişkilidir.⁵¹

Huntington hastalığı için ilginç, potansiyel bir BOS biyobelirteçi yakın zamanda bildirilmiştir. Patterson ve ark.⁵² Huntington hastalığı transgenik farelerinin lateral hipotalamusunda atrofi ve oreksin nöronlarının kaybını tanımladılar. Huntington hastalığı hastalarında da belirgin atrofi ve oreksin nöronlarının kaybı olduğunu buldular. Ayrıca, Huntington hastalığı farelerinde, aynı batında doğmuş olan yerli-tiplerle karşılaştırıldığında, BOS'ta oreksinde %72'lik dramatik bir azalma olduğunu gösterdiler ve oreksinin nörodejenerasyonu yansıtan bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini öne

sürdüler; bu olasılığı araştıran insan çalışmaları sürmektedir.

KLİNİK BİYOBELİRTEÇLER

Görüntüleme, biyokimyasal ve moleküler biyobelirteçlerin kullanımı ile birlikte detaylı bir klinik muayenenin uygun olacağına inanılmaktadır. Bu bağlamda, dikkat hastalarının klinik değerlendirmesinin artırılmasına da odaklanmaktadır. Birçok nörodejeneratif hastalık için tanı kriterleri karakteristik bir bilişsel kayıp tarzının tespitini öngörebilir (örn.⁵³) ve bilişsel testler tanıya yardımcı olmak ve hastalığın ilerlemesini takip etmek için tarama araçları olarak kullanılır. Ölçüm değiştiğinde, bu testler birkaç nedene bağlı olarak (örn. taban ve tavan etkileri, egzersiz etkisi, kişinin duygudurumu) yanılgıya uğratabilir ve bu nedenle değerlendirmelerde hastalıkla ilişkili olmayan, birey-içi değişiklik gösterebilir; fakat, iyi dizayn edilmiş testler bu problemlerin bazılarının üstesinden gelmelidir. Bilişsel testler bir tanıdan emin olunamadığında faydalı olabilir; örneğin, kapsamlı nöropsikolojik bir envanter, her birinde görülen bozukluğun tezat teşkil eden tarzı nedeniyle erken FTD'yi Alzheimer hastalığından ayırt etmeye yardımcı olabilir: FTD'de yürütücü disfonksiyon ile nispeten korunmuş bellek ve Alzheimer hastalığında tam tersi.⁵⁴ Görsel ve sözel bellek süresi skorları arasındaki farkın Alzheimer hastalığı gelişimi için genetik risk altında olduğu bilinen fakat bireysel testlerdeki skorları normal sınırlar içerisinde olan yaşlı hastalardaki erken bilişsel bozukluklara duyarlı olabileceğine dair de bazı kanıtlar vardır.⁵⁵ Huntington hastalığında dikkat ve yürütücü işlev zaman içerisinde en sürekli azalmayı göstermiştir,⁵⁶⁻⁵⁸ fakat tüm çalışmalar aynı alanlarda azalmayı tespit edememiştir; hastalığın değişen fenotipi, yukarıda bahsedilen problemlerle birlikte, bu tip değişimlerin ölçümünü zorlaştırır. Bilişsel testler hem semptom başlangıcının bir belirtisi, olarak hem de özellikle bir terapötik çalışmadaki semptomatik faydanın birkaç belirticinden biri olarak değerlidir. MRG değişimini ölçen çalışmalar için, bilişsel değişimi ölçen çalışmalardan daha az hastanın gerekli olabileceği doğru ise de,¹¹ bireysel testlerin çoğu hızlı, ucuz ve uygulanması kolaydır ve bu durum onları bir tarama aracı olarak veya tanıya yardımcı olmak için çekici kılmaktadır.

Kesin olmayan değişiklikler hastalığın daha sık görülen motor belirtilerinin önüne geçebildiğinde Parkinson hastalığındaki bilişsel disfonksiyonu değerlendirmeye de ilgi vardır. Bunun üzerine yapılacak daha çok çalışmanın erken tanıyı artırabileceği ve ayrıca hastalık heterogenitesinin tanımlanmasına yardımcı olabileceği ve Parkinson hastalığındaki bilişsel disfonksiyonun nöral bağlantılarına dair anlayışımızı artırabileceği umut edilmektedir.⁴ Parkinson hastalığı ile ilgili klinik çalışmalarda hastalığın erken evrelerinde koku alma kaybı, kompleks motor görevler ve göz hareketleri kayıtları da incelendi ancak hiçbirisi bugüne dek klinik bir biyobelirteç olarak değerlendirilmedi.⁴ Göz hareketi anormalliklerinin dikkate alınması Huntington hastalığı olan semptomatik hastaların rutin klinik değerlendirmesinin tamamlayıcı bir parçasıdır. Fakat hassas kayıt cihazlarının kullanımı ile diğer yönlerden presemptomatik bireylerdeki müphem okülo-motor disfonksiyon tespit edilebilir.⁵⁹ Yakın zamanda, genetik olarak doğrulanmış presemptomatik gen taşıyıcılarında istemli, fakat refleksif değil, sakkadları başlatmada seçici bir bozukluk gösterilmiştir (C. Golding, C. Danchaiwijitr, T. Hodgson ve ark., yayınlanmamış gözlem). Bu sakkadik başlatma bozukluklarının başlangıca kadarki tahmini senelerle (bireyin yaşı ve CAG uzunluğunun bir fonksiyonu) ilişkili olduğu bulundu, bu durum sakkadik ölçümlerin bu grup için erken bir motor biyobelirteç sağlayabileceğini düşündürmektedir.

SONUÇ

Nörodejeneratif hastalıklar için ideal biyobelirtecin bazı özgül özellikleri olmalıdır.

- (1) Ulaşılabilir doku veya biyosıvılarda ölçümü kolay olmalı
- (2) Tanısal bir biyobelirteç olarak kullanıldıysa genel toplumda büyük değişiklik göstermiyor olmalı
- (3) İlişkisiz durumlar ve komorbid faktörlerden etkilenmemeli
- (4) Ölçüm güvenilir ve hızlı olmalı
- (5) Ölçümler başka bir zamanda veya başka bir merkezde tekrarlanabilir olmalı
- (6) Biyobelirteç hastalığın ilerleyişi ile doğrusal olarak değişmeli (negatif veya pozitif olarak)

- (7) Biyobelirteç hastalığın belirlenmiş klinikopatolojik parametreleriyle yakından ilişkili hastalık-düzenleyici terapötik bir müdahaleye cevaben değişmeli

Herhangi bir biyobelirtecın tüm bu özellikleri birden karşılaması olası değildir ve muhtemelen erken tanı (tanısal bir biyobelirteç) ve benzer şekilde terapötik çalışmalar için hastalığın ilerleyişinin değerlendirilmesi amacıyla birden çok biyobelirtece ihtiyaç olacaktır. Örneğin, görüntüleme ve biyokimyasal profillere ek olarak spesifik bilişsel ve nörofizyolojik testleri kapsayan daha detaylı klinik değerlendirmelerin kombinasyonu olasılıkla gerekecektir. Son olarak, klinik ça-

lışmalarda destekleyici hedef olarak kullanılan herhangi bir biyobelirtecın geçerliliğinden emin olunması için, değişik ülkelerde değişik hasta popülasyonlarında kapsamlı değerlendirilmesi gerekir. Önemli olan her durumda, biyobelirtecın sınırlılıklarını ve gerçekten neyi ölçtüğünü iyi bilmektir.^{4*}

Teşekkürler

Profesör Nick Fox ve Dr Roger Barker'a taslak üzerindeki yardımcı yorumları için teşekkür etmek isteriz. Huntington hastalığında biyobelirteç araştırmamız için fon sağlayan High Q Foundation, Wellcome Trust ve UCL Special Trustees'e minnettarız.

KAYNAKLAR VE OKUNMASI ÖNERİLENLER

Özellikle ilgi çekici olduğu düşünülen araştırmalar;
 • özel ilgi uyandıran
 ** önemli ve ilgi uyandıran
 şeklinde işaretlenmiştir.

- Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment: beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004; 256:240-246.
- DeCarli C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *Lancet Neurol* 2003; 2:15-21.
- Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991; 114:2283-2301.
- Michell AW, Lewis SJ, Foltynie T, Barker RA. Biomarkers and Parkinson's disease. *Brain* 2004; 127:1693-1705.
 • Bu mükemmel derleme Parkinson hastalığında biyobelirteçler için yapılan araştırmalara ve mükemmel biyobelirteç için yapılan araştırmalardaki ilişkili doğal güçlükler genel bir bakış sunmaktadır.
- Rachakonda V, Pan TH, LE WD. Biomarkers of neurodegenerative disorders: how good are they? *Cell Res* 2004; 14:347-358.
- Rusinek H, Endo Y, De Santi S, et al. Atrophy rate in medial temporal lobe during progression of Alzheimer disease. *Neurology* 2004; 63:2354-2359.
 • Bu makale MTL atrofi hızlarının Alzheimer hastalığının başlangıcından itibaren zamanla arttığını ve dolayısıyla potansiyel bir tanısal belirteç olabileceğini göstermektedir
- Rusinek H, De Santi S, Frid D, et al. Regional brain atrophy rate predicts future cognitive decline: 6-year longitudinal MR imaging study of normal aging. *Radiology* 2003; 229:691-696.
- Du AT, Schuff N, Kramer JH, et al. Higher atrophy rate of entorhinal cortex than hippocampus in AD. *Neurology* 2004;62: 422-427.
 • Bu, Alzheimer hastalığında entorhinal ve hipokampal atrofi hızlarını karşılaştıran, bellek skorları ile ilişkilerini araştıran ve bu yapıların farklı atrofi hızları ve hacimlerinin ayırt etme yetisini karşılaştıran açık bir makaledir.
- Stoub TR, Bulgakova M, Leurgans S, et al. MRI predictors of risk of incident Alzheimer disease: a longitudinal study. *Neurology* 2005; 64:1520-1524.
 • Bu çalışma entorhinal başlangıç hacimlerini ve atrofi hızlarını ölçer ve bunların diğer yönlerden etkilenmemiş kişilerde Alzheimer hastalığı için anlamlı risk faktörleri olup olmadıklarını tartışır.
- Godbolt AK, Cipolotti L, Anderson VM, et al. A decade of pre-diagnostic assessment in a case of familial Alzheimer's disease: tracking progression from asymptomatic to MCI and dementia. *Neurocase* 2005; 11:56-64.
- Jack CR Jr, Shiung MM, Gunter JL, et al. Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology* 2004; 62:591-600.
 • Bu, Alzheimer hastalığında ilerlemenin farklı MRG ve bilişsel ölçeklerinin güvenilirliğini karşılaştıran açık bir makaledir.
- Fox NC, Black RS, Gilman S, et al. Effects of Abeta immunization (AN1792) on MRI measures of cerebral volume in Alzheimer disease. *Neurology* 2005;64:1563-72.
 ** Bu, Alzheimer hastalığında Aβ immünoterapisinin MRG ölçümleri üzerindeki etkilerini araştıran ilk çalışmadır. Bu çalışma büyük ölçekli çok merkezli çalışmalarda MRG ölçümlerinin kullanılabilirliğine ışık tutar fakat yalnız dolaylı olarak hastalık ilerleyişini ölçebilen biyobelirteçlerin kısıtlılıklarını da tartışır.
- Oba H, Yagishita A, Terada H, et al. New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2005; 64:2050-2055.
 • Bu çalışma ilerleyici supranükleer palsiyi diğer benzer hastalıklardan ayırt etmek için yapısal MRG görüntülerinden ortabeyin ve pons ölçümlerini bir belirteç olarak kullanır.
- Tschampa HJ, Kallenberg K, Urbach H, et al. MRI in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a study on inter-observer agreement. *Brain* 2005;15 June [Epub ahead of print].
- Aylward EH, Sparks BF, Field KM, et al. Onset and rate of striatal atrophy in preclinical Huntington disease. *Neurology* 2004; 63:66-72.
 • Bu makale tahmini başlangıçtan en az 10 yıl önce presemptomatik Huntington hastalığı hastalarında kaudat ve putamen atrofisini ölçer.
- Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry: the methods. *Neuroimage* 2000; 11:805-821.

17. Testa C, Laakso MP, Sabattoli F, et al. A comparison between the accuracy of voxel-based morphometry and hippocampal volumetry in Alzheimer's disease. *J Magn Reson Imaging* 2004; 19:274-282.
18. Hirata Y, Matsuda H, Nemoto K, et al. Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. *Neurosci Lett* 2005; 382:269-274.
19. Chetelat G, Landeau B, Eustache F, et al. Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI: a longitudinal MRI study. *Neuroimage* 2005; 22 June [Epub ahead of print].
- Bu, zaman içerisindeki değişimi ölçmek için VBM kullanımının açık bir tarifidir. Çalışma, sonrasında Alzheimer hastalığına dönen MCI hastalarında, dönmeyenlere göre, artmış atrofi hızı alanlarını gösterir.
20. Kipps CM, Duggins AJ, Mahant N, et al. Progression of structural neuropathology in preclinical Huntington's disease: a tensor based morphometry study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:650-655.
- Bu makale presemptomatik Huntington hastalığı hastalarında, eş zamanlı klinik bozulma yokken, atrofi alanlarını gösterir.
21. Reading SA, Dziorni AC, Peroutka LA, et al. Functional brain changes in presymptomatic Huntington's disease. *Ann Neurol* 2004; 55: 879-883.
22. Hennenlotter A, Schroeder U, Erhard P, et al. Neural correlates associated with impaired disgust processing in presymptomatic Huntington's disease. *Brain* 2004; 127:1446-1453.
23. Paulsen JS, Zimbleman JL, Hinton SC, et al. fMRI biomarker of early neuronal dysfunction in presymptomatic Huntington's disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25:1715-1721.
- Bu yazarlar semptom başlangıcından aşağı yukarı 12 yıl önce oldukları tahmin edilen Huntington hastalığı hastalarında bir fonksiyonel görüntüleme yöntemi kullanırlar. Özel ilgi uyandıran bulgu, davranışsal ve hacimsel skorlarda kontrollerden farklı olmayan başlangıca-uzak gruptaki kompensatuar aktivasyondur.
24. Dickerson BC, Salat DH, Bates JF, et al. Medial temporal lobe function and structure in mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2004; 56:27-35.
- Bu, MCI'daki bilişsel ve klinik değişkenlerle ilişkili olan hipokampal alan içerisinde ve çevresinde artmış bir aktivasyon derecesini gösteren bir fMRG çalışmasıdır. Eğer bu Alzheimer hastalığı patolojisine kompensatuar bir yanıtta, yaklaşmakta olan klinik bozulmanın yararlı bir belirteci olabilir.
25. Metastasio A, Rinaldi P, Tarducci R, et al. Conversion of MCI to dementia: role of proton magnetic resonance spectroscopy. *Neurobiol Aging* 2005; 3 June [Epub ahead of print].
26. Camicioli RM, Korzan JR, Foster SL, et al. Posterior cingulate metabolic changes occur in Parkinson's disease patients without dementia. *Neurosci Lett* 2004; 354:177-180.
27. Mosconi L, Tsui WH, De Santi S, et al. Reduced hippocampal metabolism in MCI and AD: automated FDG-PET image analysis. *Neurology* 2005; 64:1860-1867.
- Bu, PET analizinde kullanılan beyin görüntülerinin konvansiyonel kaydının hiokampusta çok hafif bir üst üste binmeye yol açtığını gösteren ilginç bir makaledir ve neden bu kadar az PET çalışmasının MCI ve Alzheimer hastalığında azalmış hipokampal metabolizma gösterdiğini açıklayabilir.
28. Reiman EM, Chen K, Alexander GE, et al. Correlations between apolipoprotein E epsilon4 gene dose and brain-imaging measurements of regional hypometabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102:8299-8302.
29. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004; 55:306-319.
- Bu, Alzheimer hastalığı hastalarında amiloid depolarının in vivo ölçümünü göstermek için Pittsburgh Bileşik-B'nin ilk kullanımınıdır. Yazarlar Pittsburgh Bileşik-B'nin amiloid doğal seyirinin bir belirteci ve nörokoruyucu ajanları test eden prelinik bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını tartışmaktadır.
30. Pavese N, Andrews TC, Brooks DJ, et al. Progressive striatal and cortical dopamine receptor dysfunction in Huntington's disease: a PET study. *Brain* 2003; 126:1127-1135.
31. Gaura V, Bachoud-Levi AC, Ribeiro MJ, et al. Striatal neural grafting improves cortical metabolism in Huntington's disease patients. *Brain* 2004; 127:65-72.
- Bu çalışma bilateral fotal nöron striatal grefti yapılan Huntington hastalığı hastalarında CMRGlu değerlerini ölçmek için florodeoksiglukoz PET'i kullanır ve CMRGlu ve klinik skor arasındaki ilişkiyi ve başarılı striatal greftlerin kortikal hipometabolizmayı geri döndürmedeki muhtemel etkilerini araştırır.
32. Ravina B, Eidelberg D, Ahlskog JE, et al. The role of radiotracer imaging in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64:208-215.
- Bu, Parkinson hastalığında PET'in bir biyobelirteç olarak kullanılmasına dair mükemmel bir gözden geçirmedir.
34. Borroni B, Perani D, Broli M, et al. Preclinical
- diag-nosis of Alzheimer disease combining platelet amyloid precursor protein ratio and rCBF spect analysis. *J Neurol* 2005; 24 June [Epub ahead of print].
35. Braunschweig T, Chung JY, Hewitt SM. Tissue microarrays: bridging the gap between research and the clinic. *Expert Rev Proteomics* 2005; 2:325-336.
36. Blalock EM, Geddes JW, Chen KC, et al. Incipient Alzheimer's disease: microarray correlation analyses reveal major transcriptional and tumor suppressor responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:2173-8.
37. Strand AD, Aragaki AK, Shaw D, et al. Gene expression in Huntington's disease skeletal muscle: a potential biomarker. *Hum Mol Genet* 2005; 14:1863-1876.
- Huntington hastalığı fare modellerinde ve insan Huntington hastalığı hastalarında kas dizi profillerinin karşılaştırılan ilk gen ifadesi çalışmasıdır. Hastalığın ilerleyişi ile görülen profil değişiminin hastalık ilerleyişinin bir biyobelirteci olabileceğini öne sürer.
38. Borovecki F, Lovrecic L, Zhou J, et al. Genome-wide expression profiling of human blood reveals biomarkers for Huntington's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102:11023-11028.
- Presemptomatik gen taşıyıcılarından semptomatik bireylere doğru hastalığın ilerleyişi ile görülen değişikliklerle birlikte Huntington hastalığı olan hastaların kanlarındaki olası mRNA biyobelirteçlerini tanımlayan ilk çalışmadır. Bu biyobelirteçlerin Huntington hastalığında hastalık-düzenleyici terapilerin takibi için bir araç olarak da yararlı olabileceğine dair bir öneri vardır.
39. Ho L, Sharma N, Blackman L, et al. From proteomics to biomarker discovery in Alzheimer's disease. *Brain Res Brain Res Rev* 2005; 48:360-369.
40. Johnson MD, Yu LR, Conrads TP, et al. The proteomics of neurodegeneration. *Am J Pharmacogenomics* 2005; 5:259-270.
41. Zabel C, Klose J. Influence of Huntington's disease on the human and mouse proteome. *Int Rev Neurobiol* 2004; 61:241-283.
42. Poon HF, Hensley K, Thongboonkerd V, et al. Redox proteomics analysis of oxidatively modified proteins in G93A-SOD1 transgenic mice: a model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Free Radic Biol Med* 2005; 39:453-462.
43. Lindon JC, Holmes E, Bollard ME, et al. Metabonomics technologies and their applications in physiological monitoring, drug safety assessment and disease diagnosis. *Biomarkers* 2004; 9:1-31.

44. Lindon JC, Nicholson JK, Holmes E, et al. Summary recommendations for standardization and reporting of metabolic analyses. *Nat Biotechnol* 2005;23:833-838.
45. Brindle JT, Antti H, Holmes E, et al. Rapid and non-invasive diagnosis of the presence and severity of coronary heart disease using 1H-NMR-based metabolomics. *Nat Med* 2002; 8:1439-1444.
46. Griffin JL, Cemal CK, Pook MA. Defining a metabolic phenotype in the brain of a transgenic mouse model of spinocerebellar ataxia 3. *Physiol Genomics* 2004; 16:334-340.
47. Sunderland T, Linker G, Mirza N, et al. Decreased beta-amyloid1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *JAMA* 2003; 289:2094-2103.
48. Blennow K. Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease. *NeuroRx* 2004; 1:213-225.
49. Hampel H, Teipel SJ, Fuchsberger T, et al. Value of CSF beta-amyloid1-42 and tau as predictors of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Mol Psychiatry* 2004; 9:705-710.
50. Sunderland T, Mirza N, Putnam KT, et al. Cerebrospinal fluid beta-amyloid1-42 and tau in control subjects at risk for Alzheimer's disease: the effect of APOE epsilon4 allele. *Biol Psychiatry* 2004; 56:670-676.
51. Grossman M, Farmer J, Leight S, et al. Cerebrospinal fluid profile in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2005; 57:721-729.
52. Petersen A, Gil J, Maat-Schieman ML, et al. Orexin loss in Huntington's disease. *Hum Mol Genet* 2005; 14:39-47.
- Oreksinin nörodejenerasyonu yansıtan bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği önerisiyle birlikte Huntington hastalığında yeni bir patolojik fenotipin tanımlanması.
53. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34:939-944.
54. Walker AJ, Meares S, Sachdev PS, Brodaty H. The differentiation of mild frontotemporal dementia from Alzheimer's disease and healthy aging by neuropsychological tests. *Int Psychogeriatr* 2005; 17:57-68.
55. Jacobson MW, Delis DC, Bondi MW, Salmon DP. Asymmetry in auditory and spatial attention span in normal elderly genetically at risk for Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 2005; 27:240-253.
56. Snowden J, Craufurd D, Griffiths H, et al. Longitudinal evaluation of cognitive disorder in Huntington's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2001; 7:33-44.
57. Ho AK, Sahakian BJ, Brown RG, et al. Profile of cognitive progression in early Huntington's disease. *Neurology* 2003; 61:1702-1706.
58. Lemiere J, Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, et al. Cognitive changes in patients with Huntington's disease (HD) and asymptomatic carriers of the HD mutation: a longitudinal follow-up study. *J Neurol* 2004; 251:935-942.
59. Blekher TM, Yee RD, Kirkwood SC, et al. Oculomotor control in asymptomatic and recently diagnosed individuals with the genetic marker for Huntington's disease. *Vision Res* 2004; 44:2729-2736.