

# DeneySEL Alzheimer Hastalığı Modelleri / *Animal Models of Alzheimer Disease*

İ. Tayfun Uzbay ve Hakan Kayır

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Etlik 06018 ANKARA

Alzheimer Disease (AD) is the most common type of dementia. Its incidence progressively increases with ageing. It has a multifactorial etiology, and characterized by senile plaques in amygdale, hippocampus, and neocortex. In addition, neurofibriller tangles and evident atrophy in brain are seen histopathologically.

Experimental models are based on producing lesions in cortex, hippocampus, and basal nucleus of Meyenert, neuronal destruction with toxins, and genetic manipulations.

Cholinergic hypofunction is related to dementia and AD. Thus, destruction of cholinergic neurons by using methods such as electrocoagulation, kynolic acid, or 192 IgG-saporine, or by adding a choline derivative to the diets of rodent, which it leads to production of a false-neurotransmitter instead of acetylcholine.

Because of the enhanced amyloid b (Ab) peptide deposition in the neuronal plaques, chronic Ab infusion to the ventricles via osmotic pumps proposed as an experimental model. Also by means of some genetic modifications Ab deposition can be induced in mice.

A Neuronal tangle related model could be produced by chronic intracerebroventricular (icv) infusion of ocaidaic acid, a phosphatase 1/2A inhibitor.

Transgenic mice model with mutations in presenilin gene (PS1 and PS2) is another tool for AD research.

Other experimental models include investigation of aged primates, intoxication with aluminium, or organophosphate based pesticides, icv. streptozotacine infusion, and finally development of ethanol

---

withdrawal syndrome. In the present workshop, it has been aimed to detailed investigation of experimental animal models of AD.

Alzheimer hastalığı (AH) en sık görülen demans tipidir. İlk olarak 1907 yılında Alman hekim Alois Alzheimer tarafından tanımlanmıştır. Hastalığın görülme riski yaşa bağlı olarak logaritmik biçimde artar. Yaşı 60-65 arasında olan popülasyonda görülme sıklığı yaklaşık olarak %0.1 iken 85 yaşın üzerinde görülme sıklığı %47'ye kadar çıkar (1,2). 1900 yılında dünya nüfusunun sadece %1'i 65 yaşın üzerinde iken bu oran 1992 yılında %6.2'ye çıkmıştır. 2050 yılında dünya nüfusunun %25'inden fazlasının 65 yaşın üzerinde olacağı kestirilmektedir (3). Bu rakamlar AH'nın etkili bir şekilde tedavi edilemediği takdirde gelecekte en önemli sağlık sorunlarından biri, belki de birincisi olacağı izlenimini vermektedir (4).

Epidemiyolojik araştırmalar AH'nın tek bir faktöre bağlı olmadığına işaret etmektedir. Hastalığın oluşmasında yaşlanmaya bağlı olarak gelişen nöronal ve santral vasküler bozukluklar çok önemli bir role sahiptir. Bunun yanında kafa travmaları, virus enfeksiyonları ve metabolik lezyonlar da AH riskini artırmaktadır. Bazı vakalarda genetik yatkınlığın önemli ölçüde katkısı söz konusudur (2,5).

AH'nın histopatolojisinde senil plakların ve nörofibriler yumakların oluşumunun yanısıra beyinde belirgin bir atrofi ile sinaps ve nöron kaybı ön plandadır (6). Senil plakların oluşumu hastalığın en önemli histopatolojik belirtisidir. Senil plaklar özellikle amigdala, hippokampus ve neokortekste oluşur (7-9).

Tüm Alzheimer olguların %5 kadarı kalıtsal olma özelliği taşır. Kromozom 21'deki b-amiloid prekürsör protein (APP) (10), kromozom 14'teki presenilin 1 (PS1) (11) ve kromozom 1'deki presenilin 2 (PS2)'nin (12) mutasyonunun AH'da rolü olduğu bilinmektedir. AH ile apolipoprotein E (Apo E) geni (13), nitrik oksid sentaz-3 geni (14) ve a-makroglobülin (15) arasında ilişki bulunduğuna işaret eden yayınlar da yapılmıştır.

AH'nın kökten bir tedavisi henüz mümkün değildir. Bunun yanısıra, tedavide kullanılan ilaçların etkilerinin sınırlı olması da Alzheimer tedavisi için daha etkili, yan etki sıklığı ve şiddeti daha düşük yeni ilaçlar geliştirmeyi zorunlu kılmaktadır. Öte yandan AH'nın etiyolojisi, patogenezi, fizyopatolojisi, biyokimyasi ve histopatolojisi konusunda henüz net bir resim ortaya konamamıştır. Bu bağlamda AH'nın etki düzeneğinin tam olarak netleştirilmesine yönelik multidisipliner çalışmaların sürdürülmesi zorunludur ve bu tip çalışmaların yapılabilmesi için deney hayvanlarında AH belirtilerinin oluşturulabilmesi oldukça önemlidir (4,16).

AH'nın kökten tedavisine yönelik daha özgün ilaçlar geliştirmek, hastalığın fizyopatolojisi ile ilişkili genlerin daha kapsamlı araştırılması ve AH esnasında ortaya çıkan davranışsal değişiklikler ile beyindeki nörokimyasal veya nöropatolojik değişiklikler arasındaki ilişkiyi daha yakından incelemeye yönelik olarak deney hayvanlarında AH'nın bazı nörolojik, genetik ve biyokimyasal özelliklerini taklit eden modeller oluşturulmuştur. Henüz Alzheimer hastası bir insanda gözlenen bilişsel, davranışsal, biyokimyasal ve histopatolojik belirtilerin tümünü aynı anda ve tam olarak taklit eden bir hayvan modeli geliştirilememiştir. Bununla beraber, mevcut deneysel Alzheimer modelleri AH'nın bilişsel ve nöropatolojik zararlarını kısmen taklit etmekte, özellikle farmakolojik ve genetik çalışmalara önemli ölçüde destek olmaktadır (4).

## **DENEYSEL ARAŞTIRMALARA YÖNELİK AH MODELLERİ**

Deney hayvanlarında AH'nı taklit etmek için oluşturulan modeller korteks, hippokampus ve ön beyin Meynert bazal nükleus bölgesi gibi santral bölgelerde lezyon oluşturma, nörotoksik ajanlarla Alzheimer

---

hastalarındakine benzer nitelikte nöron harabiyeti oluşturma ve AH'ndakine benzer genetik patolojilerin taklit edilmesi esaslarına dayanır (4).

### ***Kolinerjik Fonksiyon Bozukluğu Esasına Dayanan Modeller***

Asetilkolin ve kolinerjik sistemde nöronal harabiyet ile demans ve AH arasında pozitif bir korelasyon gösterilmiştir (17). Bazal önbeyin kolinerjik nöronlarının dejenerasyonu AH'nın erken evrelerinde oluşur ve özellikle bilişsel fonksiyon kayıpları ile yakından ilişkilidir (18,19).

Bu bilgilerin ışığında deney hayvanlarının beyinlerinde çeşitli yöntemlerle akut veya kronik kolinerjik hasar yaratarak AH'nın özellikle bilişsel fonksiyon kayıplarına yönelik belirtilerinin taklit edildiği ve incelendiği modeller oluşturulmuştur. Akut olarak kolinerjik nöronlara elektrokoagülasyon uygulanması (bipolar bir prop aracılığı ile beyin belli bir bölgesine 1 saniyeden az olmamak üzere belirli bir frekansta elektrik akımı uygulayarak doku hasarına neden olmak), fimbria/forniks çapraz kesisi, nonspesifik eksitotoksinlerin veya kolinotoksin ve AF64A gibi kolinerjik sisteme spesifik toksinlerin verilmesi kolinerjik aktiviteyi belirgin ölçüde azaltır ve deney hayvanlarında AH'nın kolinerjik sistem ile ilişkili belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur (20).

Sıçanlarda kinolik asidin kronik olarak lateral ventriküle intraserebroventriküler infüzyonu sonucu AH'nın kolinerjik hasara bağlı belirtileri ortaya çıkmaktadır (21). Deney hayvanlarında medyal septal nükleusta lezyon oluşturmanın AH'nın erken dönemlerinde görülen bilişsel fonksiyon kayıplarını taklit eden davranışsal bozukluklara neden olduğu gösterilmiştir (22).

Nöronal lezyon çalışmaları için daha yeni bir yaklaşım spesifik olmayan sitotoksinlerin immün hedeflere uygulanmasıdır (23). Bazal önbeyinde yer alan kolinerjik nöronlar yüksek yoğunlukta sinir büyüme faktörü reseptörü olan p75NGFR içerir. P75NGFR için monoklonal bir antikör olan 192IgG bir sitotoksin olan saporine bağlıdır ve sıçan önbeyinde yer alan kolinerjik nöron yataklarında bulunan p75NGFR için selektif bir immünotoksindir (24,25). 1921G saporin bazal önbeyin neokortikal ve hippokampal projeksiyon alanlarında kolin asetiltransferaz aktivitesini ciddi ölçüde azaltır ve Morris'in su labirent (water maze) testinde bozukluğa neden olur (26,27). Bu da deney hayvanında özellikle öğrenme ve bellek ile ilişkili bilişsel fonksiyonlarda problem olduğuna işaret eder.

Deney hayvanlarının diyetlerine yalancı transmitter eklenmesi veya bazı farmakolojik etkili ajanların akut veya kronik uygulanması santral kolinerjik sistemi hasara uğratarak AH'ndakini de taklit edebilen bellek bozukluklarına yol açabilir. Rodentlerin diyetlerine bir kolin türevi olan N-aminodeanol ilave edilmesi zamanla santral kolinerjik aktivasyonda önemli ölçüde azalmaya neden olur. N-aminodeanol asetilkolin için yalancı prekürsördür ve koline bağlanarak asetilkolin yerine işlevsel olmayan o-asetil N-aminodeanolün sentezlenmesine ve presinaptik kolinerjik veziküllerde asetilkolin yerine bu yalancı transmitterin depolanmasına neden olur (28,29). Presnaptik veziküllerden saliverilen o-asetil N-aminodeanol asetilkoline benzer kolinerjik aktivite oluşturmaz (29). N-aminodeanol ile kolinerjik hipoaktivite oluşturma yöntemi özellikle Newton tarafından sıçanlar üzerindeki bazı çalışmalarda kullanılmış ve AH hakkında fikir verebilecek sınırlı veriler elde edilmiştir (30,31).

### ***Amiloid b-Peptid (A $\beta$ ) İle ilişkili Modeller***

A $\beta$ -peptidin AH'ında serebrospinal sıvıda belirgin düzeyde azaldığı ve bunun Alzheimer teşhisi için bir ölçüt olabileceği ileri sürülmüştür (32).

Aβ'nin öğrenme ve bellek üzerine etkileri ilk olarak farelerde çalışılmıştır (33). Bunu izleyen birçok çalışmada da Aβ1-40, Aβ1-42 ve Aβ25-35 gibi Ab fragmanlarının rodentlerde AH'nı taklit eden öğrenme ve bellek kayıplarına neden olduğu gösterilmiştir (34-37).

Aβ'nin in vivo nörotoksitesi ibotenik asid ile (38) veya sistein proteaz inhibitörü leupeptin ile (39) birlikte enjekte edildiğinde artar. Beyne Aβ enjeksiyonu rodentlerde de aynı Alzheimer hastalarının beyinlerindeki gibi mikroglial aktivasyon (40) ve inflamatuvar yanıtlar (41) oluşturur.

AH'nın belli bir süreç içinde gelişimini taklit etmek için mini ozmotik pompa yardımı ile intraserebroventriküler olarak kontrollü ve sürekli Aβ infüzyonu tekniği kullanılmıştır (42,43). Nitta ve diğ., (44) günlük 300 pmol dozda Aβ1-40'ın intraserebroventriküler sürekli infüzyonu ile su labirent (water maze) testinde uzaysal bellek formasyonunun anlamlı ölçüde bozulduğunu, pasif sakınma performansının ve hippocampusta kolin asetiltransferaz aktivitesinin belirgin şekilde azaldığını gözlemişlerdir. Ondört günlük bir infüzyon periyodu sonunda hippocampusta ve serebral kortekste Aβ1-40 birikmesi AH bakımından önemli bir immünohistolojik kanıt olarak kabul edilmektedir (20).

### ***Amiloid b-Peptid (Ab) İle ilişkili Transgenik modeller***

AH'na benzer belirgin bir nöropatoloji sergileyen transgenik model ilk olarak farelerde yaratılmıştır. Bu modelde kalıtsal AH ile ilişkili APP V717F mutasyonu şifreleyen bir insan APP mini geni taşıyan fareler (PDAPP fareler) oluşturulmuştur (45). PDAPP farelerin beyinlerinde AH'nda da gözlenen ekstrasellüler nitelikli tiyoflavin S-pozitif Ab tortuları, nörotik plaklar, sinaptik kayıplar, astrositlerde ve mikroglialardaki dejenerasyonlar ortaya çıkmaktadır. Bu farelerdeki Aβ tortuları nöronal kayıplardan çok nötrofil değişiklikleri ile ilişkilidir (46).

Aβ tabakalarının oluşumunda ApoE geninin rolünü incelemek için ApoE geni ortadan kaldırılmış (ApoE knockout) fareler oluşturulmuştur. ApoE geni yokluğunda Aβ tabakaları anlamlı ölçüde azalırken, APP ekspresyonu veya Aβ oluşumu değişmemiştir. Bu durum amiloid tortularının veya tabakalarının oluşumunda ApoE geninin katkısına işaret etmektedir (47).

AH'nın önemli patolojik göstergeleri olan senil plakların ve nörofibriler yumakların alt birimlerinden biri olan "tau proteini" üzerinde çalışmalar giderek yoğunlaşmaktadır. Alzheimer hastalarının serebrospinal sıvılarında total tau düzeylerinde belirgin artışlar gözlenmektedir (32). Parkinsonizm ile ilişkili olan kromozom 17 (FDTP-17) tau geni ile de ilişkilidir. Bu gen üzerinde gerçekleşen bir mutasyonun Aβ'nin yanısıra tau'da da fonksiyon bozukluğuna neden olduğu ve nörodejenerasyon ve çeşitli demansların oluşumuna neden olabileceği bildirilmiştir. Bu görüşten hareketle özellikle farelerde tau geni mutasyona uğratılarak AH'nin bazı belirtilerini taklit eden transgenik fare modelleri oluşturulmaya başlanmıştır. İnsan FTDP-17 mutant tau transgenik fareler ve insan vahşi (wild) tip tau transgenik fareler bunlara örnek gösterilebilir (48).

### ***Nörofibriler Yumaklarla İlişkili Modeller***

Nörofibriler yumaklara benzer nöropatoloji gösteren AH modelleri yaratmak için farmakolojik veya transgenik yöntemler kullanılmıştır. Nörofibriler yumak bir çift sarmal filament ile bununla ilişkili hiperfosforile edilmiş tau proteinlerinden oluşan düz filamentlerden ibarettir. Hiperfosforile olmuş tau potansiyelize edilmiş kinaz aktivitesi vasıtasıyla (49) veya inhibe edilmiş fosfataz aktivitesi vasıtasıyla (50) in vitro olarak indüklenebilir. Fosfataz 1/2A inhibitörü olan okadaik asidin sıçanlarda kronik olarak intraserebroventriküler infüzyonu belirgin bir bellek bozulması ile ilişkili tau hiperfosforilasyonu, APP ekspresyonu ve Aβ çökmesi ile sonuçlanır (51,52).

---

## **Presenilin İle İlişkili Modeller**

PS1 ve PS2 sırasıyla kromozom 14 ve kromozom 1 üzerinde yer alan genler vasıtasıyla şifrelenen yüksek oranda homolog proteinlerdir (11). PS1 geninde oluşan mutasyonlar erken başlayan kalıtsal Alzheimer hastalıklarının %50 gibi yüksek bir oranını oluşturur (11,53). Glu 280 Ala mutasyonlu hastalar birçok beyin bölgesinde yoğun şekilde A $\beta$ 42 birikmesine bağlı tabakalar içerir (54). PS2 geninde oluşan mutasyonlar sonucu Volga-Alman ırkında ve belli bir İtalyan ırkında otozomal dominant AH'nın ortaya çıktığı bildirilmiştir (12,55,56).

Transgenik farelerin insan mutant PS1 veya PS2 geni ile ileri ekspresyonu sonucu PS'lerdeki bozukluklara bağlı Alzheimer belirtilerinin bazılarını segileyen fare modelleri oluşturulmuştur (20). Mutant PS1 ile ileri gen ekspresyonu fare beyininde A $\beta$ 42 düzeyinde bariz artışlara neden olur. PS1 ile ilgili A $\beta$ 42 artışları vahşi (wild) tip transgenik farelerde görülmezken (57), PS2 ile ilgili artışlar vahşi tip farelere özgüdür (58).

## **Yaşlı Primatlar Üzerinde AH'na Yönelik Çalışmalar**

Primatlar AH'nın gerek davranışsal gerekse nöropatolojik belirtilerini insandakine en yakın ölçüde taklit ederler (59,60) ve primat modelleri AH ile ilişki bilimsel araştırmalar için rodent modellerinden çok daha değerlidir.

Yaşlı rhesus maymunların parahippokampal girus, hippocampus, inferior temporal korteks, ventromedial prefrontal korteks, medial talamus ve bazal ön beyin kolinerjik sistemlerinde oluşan hasarlara bağlı olarak ciddi bellek problemleri yaşadığı gözlenmiştir. Bu bölgelerden biri veya birkaçının genç maymunlarda lezyona uğratılması da benzer etkiye neden olmaktadır. Alzheimer hastalarının beyinlerinde de aynı bölgelerde benzer lezyonlar ve benzer bellek kayıpları oluşmaktadır (61-68).

Yaşlı maymunlar senil plaklar, difüz Ab40 ve 42 birikmeleri, nörofibriler yumaklar ve nöron kayıplarını Alzheimer hastalarındakine çok benzer şekilde sergilerler (69-72). Nöron kayıpları özellikle korteksin kolinerjik ve monoaminerjik sistemlerinde belirgindir (73-75). Yaşla orantılı olarak kolin asetiltransferaz aktivitesi azalmakta ve hem muskarinik hem de nikotinik reseptörlerin transmitter bağlama yetenekleri zayıflamaktadır (74,75). Özellikle kortekste dopamin ve noradrenalin düzeylerinde de azalmalar gözlenmektedir (Wenk ve diğ., 1989; Beal ve diğ., 1991).

İnsana en yakın model olması kuşkusuz primat çalışmalarının önemini artırmaktadır. Ancak, primatlar üzerinde araştırma yapmak rodentlere göre bazı dezavantajlara da sahiptir. Oldukça düşük hızda üremeleri nedeni ile zor bulunur ve pahalı olmaları, ömürlerinin kısa olması, bunlar üzerinde araştırma yapmanın daha sıkı etik kurallara bağlı olması, gerek beslenmelerinin gerekse yaşam ortamlarının standardize edilebilmesinin çok daha zor ve pahalı olması ve özel yetiştirilmiş bakıcı ve uzmanlara gereksinim duyulması gibi nedenlerle primatlarla araştırma yapmak oldukça güç ve pahalı bir iştir. Bu durum rodentlere göre primatlarla daha kısıtlı sayıda araştırma yapılmasına neden olmaktadır.

## **Diğer Yöntemler**

### **Alüminyum İle İntoksikasyon:**

Alzheimer hastalarının beyinlerinde oluşan senil plakların çekirdeklerinde alüminyum silikat birikintileri gözlenmiştir (76). Bu gözlemden hareketle alüminyumun toksik konsantrasyonlarda diyete eklenmesi ile

---

---

AH'nın nöropatolojik bulgularını taklit eden hayvan modelleri oluşturulmaya çalışılmıştır. Alüminyum farelerin, sıçanların ve tavşanların içme sularına veya yemlerine ilave edilerek en az altı ay süre ile verildiğinde AH'nın bazı nöropatolojik ve davranışsal semptomları (öğrenme güçlüğü gibi) ortaya çıkabilmektedir (29,77).

### ***Organofosfatlar ile İntoksikasyon:***

Organofosfat pestisitlere maruz kalmanın bilgi üretimi, hafıza ve konuşma performansında bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir (78). Bu belirtiler organofosfata maruziyet tamamen kesildikten altı ay sonra bile devam etmektedir (79). Bu verilerden hareketle deney hayvanlarında organofosfat pestisit intoksikasyonu ile AH'nın bellekle ilişkili belirtilerinin taklit edildiği modeller oluşturulmak istenmiştir.

Schellenberg ve diğ. (80) sıçanlara kronik olarak diizopropilfluorofosfat uygulamışlar ve sonuçta bu sıçanların pasif sakınma testi performanslarının anlamlı ölçüde bozulduğunu gözlemişlerdir. Bu model AH'nı da kapsayan çeşitli demansların davranışsal belirtilerini değerlendirmek açısından kullanılabilir gibi görünmektedir.

### ***Alkol Yoksunluk Sendromu Oluşturulması:***

Laboratuvarımızda gerçekleştirdiğimiz ilginç bir çalışmanın sonuçları bir aylık bir etanol kullanımı sonrası etanolden kesilme döneminin sıçanların belleklerinde anlamlı ölçüde bozukluğa yol açtığına işaret etmektedir (81). Bu çalışmada, sıçanlara daha önce tanımlanmış bir sıvı diyet tekniği ile (82) 35 gün süre ile etanol verilmiştir. Etanolün kesilmesini izleyen yoksunluk döneminde sıçanların pasif sakınma performanslarında etanol almayan kontrollere göre anlamlı ölçüde bozulma gözlenmiştir. Sıçanların günlük etanol tüketimleri çalışma boyunca ortalama olarak 10 g/kg'ın üzerindedir ve bu miktarda etanol tüketimi sıçanlarda motor koordinasyonu bozacak yeterliliktedir (83).

Çalışmamızda kronik etanol alımı ile pasif sakınma performansının bozulmaması deneklerce alınan etanolün daha düşük seviyede olması ve daha kısa süre verilmesi ile açıklanabilir. Bununla beraber, bu çalışmanın sonuçları ılımlı düzeyde ve kısa süreli etanol verilmesinin ani olarak kesilmesi ile oluşturulan alkol yoksunluğunun sıçanlarda bellek bozucu etkisi olduğuna işaret etmektedir. Bu modelin AH'na yönelik olarak kullanılabilmesi için nörokimyasal ve nörohistolojik verilerle de desteklenmesi gereklidir.

Sonuç olarak, halen kullanılmakta olan deneysel hayvan modelleri AH ile ilişkili bilimsel çalışmalara önemli ölçüde katkı sağlamakla beraber kullanılan modellerin hiçbiri insanda gözlenen klinik tabloyu tam olarak taklit edememektedir. Özellikle "Diğer Yöntemler" alt başlığı altında anlatılan modellerin genel olarak demansın değerlendirilmesi ve araştırılmasında belli bir katkısı olabilir. Bunların AH'na spesifik modeller olarak kullanılabilmesi için daha kapsamlı araştırmalardan elde edilecek nöropatolojik kanıtlarla da desteklenmesi gereklidir. Gelecekte gerek hastalığın etki düzeneğini anlamaya yönelik gerekse daha etkin ve özgün tedavi stratejileri ortaya koyabilmek için yeni ve ideale daha çok yaklaşan deneysel hayvan modellerinin geliştirilmesi gerekmektedir (4,16).

## KAYNAKLAR

1. Evans DA, Funkenstein H, Albert MS, Scherr PA, Cook NR, Chown MJ, Hebert LE, Hennekens CH, Taylor JO. Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons. *JAMA* 262: 2551-2556, 1989.
2. Taneli B, Sivrioğlu Y, Taneli T. Alzheimer disease. In: Gülhane Psychopharmacology Symposium. Aydın H, Uzbay İT (Eds.), Gülhane Military Medical Academy Printing Office, Ankara, 1999, s. 31-80.
3. Olhansky SJ, Carnes BA, Cassel CK. The aging of the human species. *Sci Am* 268: 46-52, 1993.
4. Uzbay İT. Psikofarmakolojinin Temelleri ve Deneysel Teknikler. Çizgi Tıp Kitapevi, Ankara, 2004.
5. Croom J, Taylor İJ. Neuropeptide Y, peptide YY and aluminium in Alzheimer's disease? Is there an etiological relationship? *J Inorg Biochem* 87: 51-56, 2001.
6. Katzman R, Saitoh T. Advances in Alzheimer's disease. *FASEB J* 5: 278-286, 1991.
7. Khachaturian Z. Diagnosis of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 42: 1097-1105, 1985.
8. Probst A, Brunnschweiler H, Lautenschlager C, Ulrich J. A special type of senile plaque, possibly an initial stage. *Acta Neuropathol* 74: 133-141, 1987.
9. Probst A, Langui D, Ipsen S, Robakis N, Ulrich J. Deposition of A $\beta$ 4 protein along neuronal plasma membranes in diffuse senile plaques. *Acta Neuropathol* 83: 21-29, 1991.
10. Goate A, Chartier-Harlin M-C, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L, Giuffra L, Haynes A, Irving N, James L, Mant R, Newton P, Rooke K, Roques P, Talbot C, Pericak-Vance M, Roses A, Williamson R, Rossor M, Owen M, Hardy J. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer disease. *Nature* 349: 704-706, 1991.
11. Sherrington R, Rogaeve EI, Liang Y, Rogaeve EA, Levesque G, Ikeda M, Chi H, Lin C, Li G, Holman K, Tsuda T, Mar L, Foncin J-F, Bruni AC, Montesi MP, Sorbi S, Rainero I, Pinessi L, Nee L, Chumakov I, Pollen D, Brookes A, Sanseau P, Polinsky RJ, Wasco W, Da Silva HAR, Haines JL, Pericak-Vance MA, Tanzi RE, Roses AD, Fraser PE, Rommens JM, St George-Hyslop PH. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 375: 754-760, 1995.
12. Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, Romano DM, Oshima J, Pettingell WH, Yu CE, Jondro PD, Schmidt SD, Wang K, Crowley AC, Fu Y-H, Guenette SY, Galas D, Nemens E, Wijsman EM, Bird TD, Schellenberg GD, Tanzi RE. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science* 269: 973-977, 1995.
13. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late-onset families. *Science* 261: 921-923, 1993.
14. Dahiyat M, Cumming A, Harrington C, Wischik C, Xuereb J, Corrigan F, Breen G, Shaw D, St Clair D. Association between Alzheimer's disease and NOS3 gene. *Ann Neurol* 46: 664-667, 1999.
15. Blacker D, Wilcox MA, Laird NM, Rodes L, Horvath SM, Go RC, Perry R, Watson B Jr, Bassett SS, McInnis MG, Albert MS, Hyman BT, Tanzi RE. Alpha-2 macroglobulin is genetically associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 19: 357-360, 1998.
16. Uzbay İT. Alzheimer hastalığına yönelik çalışmalarda kullanılan deneysel hayvan modelleri. *Demans Dergisi* 3: 5-14, 2003.
17. Hardy J. The Alzheimer's Disease Reserach Group: Molecular pathology of Alzheimer's disease. *Lancet* i: 1342-1343, 1991.
18. Coyle JT, Price DL, DeLong MR. Alzheimer's disease: a disorder of central cholinergic innervation. *Science* 219: 1184-1190, 1983.
19. Winkler J, Thal LJ, Gage FH, Fisher LJ. Cholinergic strategies for Alzheimer's disease. *J Mol Med* 76: 555-567, 1998.
20. Yamada K, Nabeshima T. Animal models of Alzheimer's disease and evaluation of anti-dementia drugs. *Pharmacol Ther* 88: 93-113, 2000.
21. Yamada K, Fujii K, Nabeshima T, Kameyama T. Neurotoxicity induced by continuous infusion of quinolinic acid into the lateral ventricle in rats. *Neurosci Lett* 118: 128-131, 1990.
22. McDonald MP, Overmier JB. Present imperfect: a critical review of animal models of the mnemonic impairments in Alzheimer's disease. *Neurosci Biobehav Rev* 22: 99-120, 1998.
23. Wiley RG, Oeltmann TN, Lappi DA. Immunolesioning: selective destruction of neurons using immunotoxin to rat NGF receptor. *Brain Res* 562: 149-153, 1991.
24. Wiley RG. Neural lesioning with ribosome-inactivating proteins: suicide transport and immunolesioning. *Trends Neurosci* 15: 5986-5995, 1992.
25. Bigl V, Schliebs R. Simulation of cortical cholinergic deficits—a novel experimental approach to study pathogenetic aspects of Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 54: 237-247, 1998.
26. Waite JJ, Wardlow ML, Chen AC, Lappi DA, Wiley RG, Thal LJ. Time course of cholinergic and monoaminergic changes in rat brain after immunolesioning with 192IgG-saporin. *Neurosci Lett* 169: 154-158, 1994.
27. Waite JJ, Chen AD, Wardlow ML, Wiley RG, Lappi DA, Thal LJ. 192Immunoglobulin G-saporin produces graded behavioral and biochemical changes accompanying the loss of cholinergic neurons of the basal forebrain and cerebellar Purkinje cells. *Neuroscience* 65: 463-476, 1995.
28. Collier B, Boska P, Loviat F. False cholinergic transmitters. *Prog Brain Res* 49: 107-125, 1979.
29. Gölgeci A. Alzheimer hastalığının hayvan modelleri. *Türk Nöroloji Dergisi* 1 (Demans Özel Sayısı): 79-84, 2000.
30. Newton MW, Jenden DJ. False transmitters as presynaptic probes for cholinergic mechanisms and functions. *Trends Pharmacol Sci* 7: 316-320, 1986.
31. Newton MW, Crosland RD, Jenden DJ. Effects of chronic dietary administration of the cholinergic false precursor N-amino-N,N-dimethyl-aminoethanol on behavior and cholinergic parameters in rats. *Brain Res* 373: 197-204, 1986.
32. Andreasen N, Sjögren M, Blennow K. CSF markers for Alzheimer's disease: total tau, phospho-tau and A $\beta$ 42. *World J Biol Psychiatry* 4: 147-155, 2003.
33. Flood JF, Morley JE, Roberts E. Amnestic effects in mice of four synthetic peptides homologous to amyloid A $\beta$  protein from patients with Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 3363-3366, 1991.
34. McDonald MP, Dahl EE, Overmier JB. Effects of exogenous A $\beta$ -amyloid peptide on retention for spatial learning. *Behav Neural Biol* 62: 60-67, 1994.
35. Chen S-Y, Wright JW, Barnes CD. The neurochemical and behavioral effects of A $\beta$ -amyloid peptide (25-35). *Brain Res* 720: 54-60, 1996.
36. Maurice T, Su T-P, Privat A. Sigma 1 receptor agonists and neurosteroids attenuates A $\beta$ 25-35 amyloid peptide-induced amnesia in mice through

- a common mechanism. *Neuroscience* 83: 413-428, 1998.
37. Oka J-I, Suzuki E, Goto N, Kameyama T. Endogenous GLP-1 modulates hippocampal activity in  $\beta$ -amyloid protein-treated rats. *Neuroreport* 10: 2961-2964, 1999.
  38. Morimoto K, Yoshimi K, Tonohiro T, Yamada N, Oda T, Kaneko I. Co-injection of  $\beta$ -amyloid with ibotenic acid induces synergistic loss of rat hippocampal neurons. *Neuroscience* 84: 479-487, 1998.
  39. Frautschy SA, Baird A, Cole GM. Effects of injected Alzheimer  $\beta$ -amyloid cores in rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 8362-8366, 1991.
  40. Netland EE, Newton JL, Majocha RE, Tate BA. Indomethacin reverses the microglial response to amyloid  $\beta$ -protein. *Neurobiol Aging* 19: 201-204, 1998.
  41. Giulian D, Haverkamp LJ, Yu J. The HHQK domain of  $\beta$ -amyloid provides a structural basis for the immunopathology of Alzheimer's disease. *J Biol Chem* 273: 29719-29726, 1998.
  42. Nabeshima T, Itoh A. Alzheimer's disease animal models induced by continuous infusion of  $\beta$ -amyloid protein and anti-nerve growth factor antibody. *Rev Heteroatom Chem* 16: 229-255, 1997.
  43. Yamada K, Ren X, Nabeshima T. Perspectives of pharmacotherapy in Alzheimer's disease. *Jpn J Pharmacol* 80: 9-14, 1999.
  44. Nitta A, Itoh A, Hasegawa T, Nabeshima T.  $\beta$ -amyloid protein-induced Alzheimer's disease animal model. *Neurosci Lett* 170: 63-66, 1994.
  45. Games D, Adams D, Alessandrini R, Barbour R, Berthelette P, Blackwell C, Carr T, Clemens J, Donaldson T, Gillespie F, Guido T, Hagopian S, Johnson-Wood K, Khan K, Lee M, Liebowitz P, Lieberburg I, Little S, Masliah E, McConlogue L, Montaya-Zavala M, Mucke L, Paganini L, Penniman E, Power M, Schenk D, Seubert P, Snyder B, Soriano F, Tan H, Vitale J, Wadsworth S, Wolozin B, Zhao J. Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F  $\beta$ -amyloid precursor protein. *Nature* 373: 523-527, 1995.
  46. Irizarry MC, Soriano F, McNamara M, Page KJ, Schenk D, Games D, Hyman BT. A $\beta$  deposition is associated with neutrophil changes, but not with overt neuronal loss in the human precursor protein V717F (PDAPP) transgenic mouse. *J Neurosci* 17: 7053-7059, 1997.
  47. Bales KR, Verina T, Dodel RC, Du Y, Altstiel L, Bender M, Hyslop P, Johnstone EM, Little SP, Cummings DJ, Piccardo P, Ghetti B, Paul SM. Lack of apolipoprotein E dramatically reduces amyloid  $\beta$ -peptide deposition. *Nat Genet* 17: 263-264, 1997.
  48. Götz J. Tau and transgenic animal models. *Brain Res Brain Res Rev* 35: 266-286, 2001.
  49. Levostone S, Reynolds C. The phosphorylation of tau: a critical stage in neurodevelopment and neurodegenerative processes. *Neuroscience* 78: 309-324, 1997.
  50. Wang JZ, Gong CX, Zaidi T, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Dephosphorylation of Alzheimer paired helical filaments by protein phosphatase-2A and -2B. *J Biol Chem* 270: 4854-4860, 1995.
  51. Arendt T, Hanisch F, Holzer M, Bruckner MK. In vivo phosphorylation in the rat basal nucleus induces PHF-like and APP immunoreactivity. *Neuroreport* 5: 1397-1400, 1994.
  52. Arendt T, Holzer M, Fruth R, Bruckner MK, Gartner U. Paired helical filament-like phosphorylation of tau, deposition of  $\beta$ /A4-amyloid and memory impairment in rat induced by chronic inhibition of phosphatase 1 and 2A. *Neuroscience* 69: 691-698, 1995.
  53. Alzheimer Disease Collaborative Group: The structure of the presenilin 1 (S182) gene identification of six novel mutations in early onset AD families. *Nat Genet* 11: 219-222, 1995.
  54. Lemere CA, Lopera F, Kosik KS, Lendon CL, Ossa J, Saido TC, Yamaguchi H, Ruiz A, Martinez A, Madrigal L, Hincapie L, Arango JC, Anthony DC, Koo EH, Goate AM, Selkoe DJ, Arango JC. The E280A presenilin 1 Alzheimer mutation produces increased A $\beta$ 42 deposition and severe cerebellar pathology. *Nat Med* 2: 1146-1150, 1996.
  55. Li J, Ma J, Potter H. Identification and expression analysis of a potential familial Alzheimer disease gene on chromosome 1 related to AD3. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 12180-12184, 1995.
  56. Rogaeve EI, Sherrington R, Rogaeve EA, Levesque G, Ikeda M, Liang Y, Chi H, Lin C, Holman K, Tsuda T, Mar L, Sorbi S, Nacmias B, Piacentini S, Amaducci L, Chumakov I, Cohen D, Lannfelt L, Fraser PE, Rommens JM. Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature* 376: 775-778, 1995.
  57. Borchelt DR, Thinakaran G, Eckman CB, Lee MK, Davenport F, Ratovitsky T, Prada CM, Kim G, Seekins S, Yager D, Slunt HH, Wang R, Seeger M, Levey AI, Gandy SE, Copeland NG, Jenkins NA, Price DL, Younkin SG, Sisodia SS. Familial Alzheimer's disease-linked presenilin 1 variants elevate A $\beta$ 1-42/1-40 ratio in vitro and in vivo. *Neuron* 17: 1005-1013, 1996.
  58. Oyama F, Sawamura N, Kobayashi K. Mutant presenilin 2 transgenic mouse: effect on an age-dependent increase of amyloid  $\beta$  protein 42 in the brain. *J Neurochem* 71: 313-322, 1998.
  59. Presty SK, Bachevalier J, Walker LC, Struble RG, Price DL, Mishkin M, Cork LC. Age differences in recognition memory of the rhesus monkey (*macaca mulatta*). *Neurobiol Aging* 8: 435-440, 1987.
  60. Rapp PR, Amaral DG. Individual differences in the cognitive and neurobiological consequences of normal aging. *Trends Neurosci* 15: 340-345, 1992.
  61. Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, Clark AW, Coyle JT, Delon MR. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science* 215: 1237-1239, 1982.
  62. De Souza EB, Whitehouse PJ, Kuhar MJ, Price DL, Vale WW. Reciprocal changes in corticotropin-releasing factor (CRF)-like immunoreactivity and CRF receptors in cerebral cortex of Alzheimer's disease. *Nature* 319: 593-595, 1986.
  63. D'Amato RJ, Zweig RM, Whitehouse PJ, Wenk GL, Singer HS, Mayeux R, Price DL, Snyder SH. Aminergic systems in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 22: 229-236, 1987.
  64. Vogels OJM, Broere CAJ, Ter Laak HJ. Cell loss and shrinkage in the nucleus basalis Meynert complex in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 11: 3-13, 1990.
  65. Break H, Break E. Alzheimer's disease affects limbic nuclei of the thalamus. *Acta Neuropathol* 81: 261-268, 1991.
  66. Hyman BT, Van Hoessen GW, Damasio AR, Barnes CL. Alzheimer's disease: cell-specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science* 225: 1168-1170, 1984.
  67. Hyman BT, Van Hoessen GW, Kromer LJ, Damasio AR. Perforant pathway changes and the memory impairment of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 20: 472-481, 1986.



- 
68. Hyman BT, Van Hoesen GW, Damasio AR. Memory-related neural systems in Alzheimer's disease: an anatomic study. *Neurology* 40: 1721-1730, 1990.
  69. Struble RG, Price DL, Jr, Cork LC. Senile plaques in cortex of aged normal monkeys. *Brain Res* 361: 267-275, 1985.
  70. Selkoe DJ, Bell DS, Podlinsky MB, Price DL, Cork LC. Conservation of brain amyloid proteins in aged mammals and humans with Alzheimer's disease. *Science* 235: 873-877, 1987.
  71. Walker LC, Kitt CA, Schwam E, Buckwald B, Garcia F, Sepinwall J, Price DL. Senile plaques in aged squirrel monkeys. *Neurobiol Aging* 8: 291-296, 1987.
  72. Abraham CR, Selkoe DJ, Potter H, Price DL, Cork LC.  $\alpha_1$ -antichymotrypsin is present together with the  $\beta$ -protein in monkey brain amyloid deposits. *Neuroscience* 32: 715-720, 1989.
  73. Wenk GL, Pierce DJ, Struble RG, Price DL, Cork LC. Age-related changes in multiple neurotransmitter systems in the monkey brain. *Neurobiol Aging* 10: 11-19, 1989.
  74. Wagster MV, Whitehouse PJ, Walker LC, Kellar KJ, Price DL. Laminar organization and age-related loss of cholinergic receptors in temporal neocortex of rhesus monkey. *J Neurosci* 10: 2879-2885, 1990.
  75. Beal MF, Walker LC, Storey E, Segar L, Price DL, Cork LC. Neurotransmitters in neocortex of aged rhesus monkeys. *Neurobiol Aging* 12: 407-412, 1991.
  76. Yokel RA, Provan SD, Meyer JJ, Campbell SR. Aluminium intoxication and the victim of Alzheimer's disease: similarities and differences. *Neurotoxicology* 9: 429-442, 1988.
  77. Yokel RA, Allen DD, Meyer JJ. Studies of aluminium neurobehavioral toxicity in the intact mammal. *Cell Mol Neurobiol* 14: 791-808, 1994.
  78. Levin HS, Rodnitzky RL. Behavioural effects of organophosphate insecticides in man. *Clin Toxicol* 9: 391-405, 1976.
  79. Karczmar AG. Acute and long-lasting central actions of organophosphorus agents. *Fund Appl Pharmacol* 4: 51-57, 1984.
  80. Schellenberg GD. Genetic dissection of Alzheimer disease, a heterogeneous disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 8552-8559, 1995.
  81. Çelik, T., Çakır, E., Kayir, H., Bilgi, C., Uzbay, I.T. The effects of chronic ethanol consumption and withdrawal on passive avoidance task and serum cholinesterase levels in rats. *Prog. Neuropsychopharmacol. & Biol. Psychiat.* (in press).
  82. Uzbay IT, Kayaalp SO. A modified liquid diet of chronic ethanol administration: Validation by ethanol withdrawal syndrome in rats. *Pharmacol Res* 31: 37-42, 1995.
  83. Uzbay IT, Kayaalp SO. Heterogeneity of tolerance developed to effects of ethanol on rotarod and accelerod performance in rats. *Alcohol* 12: 593-595, 1995.