
Alzheimer Hastalığına Yönelik Çalışmalarda Kullanılan Deneysel Hayvan Modelleri

Prof. Dr. İ. Tayfun UZBAY*

Sağlık alanındaki bilimsel araştırmalarda elde edilen başarılarla paralel olarak dünya nüfusu giderek yaşlanmaktadır. Entellektüel işlevlerde azalma, sosyal ilişkiler ve çalışma performansında düşüş gibi ciddi problemlere neden olan demans günümüz yaşlı popülasyonunun en ciddi hastalıklarından biridir. Demans hastalarında ciddi ölçüde bellek kaybının yanısıra bilişsel fonksiyonlarda günlük yaşamı sağlıklı ölçüde sürdüremeyecek düzeyde bozulmalar söz konusudur (McKhann ve ark. 1984, İrkeç 2000). Birçok hastada bu problemlerle beraber anksiyete, depresyon ve psikotik semptomlar da görülür (Özmenler 2000).

Alzheimer hastalığı %50'den daha yüksek bir oranla en sık görülen demans tipidir. İlk olarak 1907 yılında Alman hekim Alois Alzheimer tarafından tanımlanmıştır. Hastalığın görülme riski yaşa bağlı olarak logaritmik biçimde artar (Katzman ve Saitoh 1991, Taneli ve ark. 1999). Yaşı 60-65 arasında olan popülasyonda görülme sıklığı yaklaşık olarak %0.1 iken 85 yaşın üzerinde görülme sıklığı %47'ye kadar çıkar (Evans ve ark. 1989, Taneli ve ark. 1999). 1900 yılında dünya nüfusu-

nun 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 (Olshansky ve ark. 1993). Bu rakamlar Alzheimer hastalığının etkili bir şekilde tedavi edilemediği takdirde gelecekte en önemli sağlık sorunlarından biri, belki de birincisi olacağı izlenimini vermektedir. Ülkemizdeki Alzheimer hastası sayısının da 200.000'in üzerinde olduğu tahmin edilmektedir (Taneli ve ark. 1999).

Epidemiyolojik çalışmalar Alzheimer hastalığının tek bir faktöre bağlı olmadığına işaret etmektedir. Hastalığın oluşmasında yaşlanmaya bağlı olarak nöronal ve santral vasküler bozukluklar çok önemli bir role sahiptir. Bunun yanında kafa travmaları, virus enfeksiyonları ve metabolik lezyonlar da Alzheimer hastalığı riskini artırmaktadır. Bazı vakalarda genetik yatkınlığın önemli ölçüde katkısı söz konusudur (Taneli ve ark. 1999, Croom ve Taylor 2001). Son zamanlarda yüksek miktarda doymuş yağ ile beslenmenin Alzheimer'e yakalanma riskini artırdığı ileri sürülmektedir (Morris ve ark. 2003).

Alzheimer hastalığının histopatolojisinde senil plakların ve nörofibriler yumakların oluşumu ve beyinde belirgin bir atrofi ile sinaps ve nöron kaybı

* Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Askeri Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, ANKARA

ön plandadır (Katzman ve Saitoh 1991). Senil plakların oluşumu hastalığın en önemli histopatolojik belirtisidir ve özellikle amigdala, hippokampus ve neokortekste oluşur (Khachaturian 1985, Probst ve ark. 1987, 1991).

Tüm Alzheimer olgularının %5 kadarı kalıtsal olma özelliği taşır. Kromozom 21'deki β -amiloid prekürsör protein (APP) (Goate ve ark. 1991), kromozom 14'teki presenilin 1 (PS1) (Sherrington ve ark. 1995) ve kromozom 1'deki presenilin 2'nin (PS2) (Levy-Lahad ve ark. 1995) mutasyonunun kalıtsal Alzheimer'de rolü olduğu bilinmektedir. Alzheimer hastalığı ile apolipoprotein E (Apo E) geni (Corder ve ark. 1993), nitrik oksid sentaz-3 geni (Dahiyat ve ark. 1999) ve α -makroglobülin (Blacker ve ark. 1998) arasında ilişkiye işaret eden yayınlar da yapılmıştır.

Alzheimer hastalığının kökten bir tedavisi henüz mümkün değildir. Takrin, donepezil ve rivastigmin gibi kolinesteraz inhibitörleri, pirasetam gibi nootropik ajanlar, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, nimodipin gibi bazı Ca^{++} kanal inhibitörleri ve sinir büyüme faktörü (nerve growth faktör, NGF) uygulamalarının klinikte sınırlı ölçüde yararlı etkileri saptanmıştır. E vitamini ve α -tokoferol gibi antioksidanların önleyici ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatıcı etkileri vardır (Rang ve ark. 1999, Ercan ve Dileköz 2000). Bununla beraber takrin gibi bazı ilaçların tedaviyi sürdürmeye engel olabilecek düzeyde ciddi yan etkileri çıkabilmektedir. Bunun yanı sıra, 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 Alzheimer hastalığının etiyolojisi, patogenezi, fizyopatolojisi, biyokimyası ve histopatolojisi konusunda henüz net bir resim ortaya konmamıştır. Bu bağlamda Alzheimer hastalığının etki düzeneğinin tam olarak netleştirilmesine yönelik multidisipliner çalışmaların da sürdürülmesi zorunludur.

ALZHEİMER HASTALIĞI ÜZERİNDE DENEYSEL ARAŞTIRMALARA YÖNELİK HAYVAN MODELLERİ

Son yıllarda deney hayvanlarında Alzheimer hastalığının kökten tedavisine yönelik daha özgün ilaçlar geliştirmek, hastalığın fizyopatolojisi ile iliş-

kili genlerin daha kapsamlı araştırılması ve Alzheimer hastalığı esnasında ortaya çıkan davranışsal değişiklikler ile beyindeki nörokimyasal veya nöropatolojik değişiklikler arasındaki ilişkiyi daha yakından incelemeye yönelik olarak deney hayvanlarında Alzheimer hastalığının bazı nörolojik, genetik ve biyokimyasal özelliklerini taklit eden modeller oluşturulmuştur. Henüz Alzheimer hastası bir insanda gözlenen bilişsel, davranışsal, biyokimyasal ve histopatolojik anomalilerin tümünü aynı anda ve tam olarak taklit eden bir hayvan modeli geliştirilememiştir. Bununla beraber, mevcut deneysel Alzheimer modelleri Alzheimer hastalığının bilişsel ve nöropatolojik zararlarını kısmen taklit etmekte, özellikle farmakolojik ve genetik çalışmalara önemli ölçüde destek olmaktadır (Yamada ve Nabeshima 2000).

Alzheimer hastalığında kullanılan mevcut modeller beynin korteks, hippokampus ve ön beyin Meynert bazal nükleus bölgesi gibi bölgelerinde stereotaksik cerrahi yöntemlerle lezyon oluşturma, nörotoksik ajanlarla Alzheimer hastalarındakine benzer nitelikte nöron harabiyeti oluşturma ve Alzheimer hastalığındakine benzer genetik patolojilerin taklit edilmesi esaslarına dayanır (Yamada ve Nabeshima 2000, Gölgeci 2000, Götz 2001).

Kemirgen Modelleri

Kolinerjik Fonksiyon Bozukluğu Esasına Dayanan Modeller:

Asetilkolin ve kolinerjik sistemde nöronal harabiyet ile demans ve Alzheimer hastalığı arasında pozitif bir korelasyon söz konusudur (Hardy 1991). Bazal önbeyin kolinerjik nöronlarının dejenerasyonu Alzheimer hastalığının erken evrelerinde oluşur ve özellikle bilişsel fonksiyon kayıpları ile yakından ilişkilidir (Coyle ve ark. 1983, Winkler ve ark. 1998).

Bu bilgilerin ışığında deney hayvanlarının beyinlerinde çeşitli yöntemlerle akut veya kronik kolinerjik hasar yaratarak Alzheimer hastalığının özellikle bilişsel fonksiyon kayıplarına yönelik belirtilerinin taklit edildiği ve incelendiği modeller yaratılmaya çalışılmıştır. Akut olarak kolinerjik nöronlara elektrokoagülasyon uygulanması (bipolar bir prop aracılığı ile beynin belli bir bölgesine bir saniyeden az olmamak üzere belirli bir frekansta elektrik akımı uygulayarak doku hasarına neden olmak), fimb-

ria/forniks çapraz kesisi, nonspesifik eksitotoksinlerin veya kolinotoksin ve AF64A gibi kolinerjik sisteme spesifik toksinlerin verilmesi kolinerjik aktiviteyi belirgin ölçüde azaltır ve bu işlemlere maruz kalan deney hayvanlarında Alzheimer hastalığının kolinerjik sistem ile ilişkili belirtilerinin taklit edilmesine neden olur (Yamada ve Nabeshima 2000).

Sıçanlarda kinolik asidin kronik olarak lateral ventriküle intraserebroventriküler infüzyonu sonucu Alzheimer hastalığının kolinerjik hasara bağlı belirtilerini de kapsayan birçok nörodejenaratif hastalık belirtisi ortaya çıkmaktadır (Yamada ve ark. 1990). Deney hayvanlarında medyal septal nükleusta lezyon oluşturma Alzheimer hastalığının erken dönemlerinde görülen bilişsel fonksiyon kayıplarını taklit eden davranışsal bozukluklara neden olduğu gösterilmiştir (McDonald ve Overmier 1998).

Yukarıda söz edilen modellerin hiçbirisinde Alzheimer hastalarında gözlenen ve hastalığın önemli nöropatolojik belirtileri olan senil plaklar ve nörofibriler yumaklar oluşmamaktadır. Bununla beraber, bu modeller sıçanlarda kolinerjik (Itoh ve ark. 1997) ve nootropik ilaçlar (Ogawa ve ark. 1991) ile MK 801 ve memantin gibi glutamat reseptör antagonistleri (Misztal ve ark. 1996) ve idebenon ve propentofilin gibi sinir büyüme faktörünü uyarıcı nitelikteki ilaçların (Fuji ve ark. 1993, Nitta ve ark. 1994a) Alzheimer hastalığındaki tedavi edici etkinliklerinin değerlendirilmesinde kullanılmıştır.

Nöronal lezyon çalışmaları için daha yeni bir yaklaşım spesifik olmayan sitotoksinlerin immün hedeflere uygulanmasıdır (Wiley ve ark. 1991). 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 (Wiley 1992, Bigl ve Schliebs 1998). 1921G saporin bazal önbeyin neokortikal ve hippokampal projeksiyon alanlarında kolin asetiltransferaz aktivitesini ciddi ölçüde azaltır ve Morris su labirent (water maze) testinde bozukluğa neden olur (Waite ve ark. 1994, 1995).

Sinir büyüme faktörü ile ilişkili kolinerjik nöronlar-

da selektif olarak yapılan lezyonlar anti-sinir büyüme faktörü antikörlerin septuma direk intraseptal infüzyonu veya intraserebroventriküler infüzyonu yolu ile de sağlanabilir. Bunun sonucunda hafıza bozukluğu ve kolin asetiltransferaz aktivitesinde azalma ortaya çıkar (Nabeshima ve ark. 1991, Nitta ve ark. 1993). Bu deneysel model sıçanlarda propentofilin hafıza kaybı ve kolin asetiltransferaz aktivitesindeki azalmayı önleyici etkilerinin değerlendirilmesinde kullanılmıştır (Nitta ve ark. 1996).

Deney hayvanlarının diyetlerine yalancı transmitter eklenmesi veya bazı farmakolojik etkili ajanların akut veya kronik uygulanması santral kolinerjik sistemi hasara uğratarak Alzheimer hastalığındakini de taklit edebilen bellek bozukluklarına yol açabilir. Kemirgenlerin 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 sentezlenerek presinaptik kolinerjik veziküllerde asetilkolin yerine depolanmasına neden olur (Collier ve ark. 1979, Gölgeleli 2000). Presinaptik veziküllerden salıverilen o-asetil N-aminodeanol aynı asetilkolin gibi hem muskarinik hem de nikotinik kolinerjik reseptörlere bağlanır ancak asetilkoline benzer kolinerjik aktivite oluşturamaz (Gölgeleli 2000). Kolinerjik hipoaktivite oluşumu durumunda Alzheimer hastalığının bellekle ilgili belirtilerini taklit eden belirtiler ortaya çıkar (Russel ve ark. 1990). N-aminodeanol ile kolinerjik hipoaktivite oluşturma yöntemi özellikle Newton tarafından sıçanlar üzerindeki bazı çalışmalarda kullanılmış ve Alzheimer hastalığı hakkında fikir verebilecek sınırlı veriler elde edilmiştir (Newton ve Jenden 1986, Newton ve ark. 1986).

Kolinerjik sistem üzerine olumsuz etkileri ile demans ve Alzheimer benzeri bellek bozukluklarına neden olan diğer bir ajan alkoldür. Alkolün kronik olarak uzun süreli kullanımının beyinde hem nöroanatomi hem de nörokimyasal düzeyde önemli bozukluklara yol açtığı iyi bilinmektedir (Uzday 1996). Kronik alkol verilmesinin sıçan beyindeki etkileri Arendt ve arkadaşları (1988a,b) tarafından detaylı bir şekilde incelenmiştir. Bu araştırmacılar sıçanlara 3 ay süre ile %20'lik ethanol

vermişler ve bu süre sonunda beyinler üzerinde yaptıkları incelemelerde özellikle bazal önbeyinde kolin asetiltransferaz ve asetilkolin esteraz aktivitelerinde anlamlı ölçüde azalma ve kolinerjik nöronlarda kayıp olduğunu gözlemişlerdir. Alkol verilen hayvanların radial labirent testinde kontrollere göre anlamlı ölçüde başarısız oldukları gözlenirken (Arendt ve ark. 1988a), fetal kolinerjik hücre transplantasyonu yapılan deneklerin bu testte başarılı oldukları görülmüştür (Arandt ve ark. 1988b). Radial labirent testi sıçanların bellek performansı hakkında fikir veren bir testtir. Bu veriler yüksek konsantrasyonda 3 ay gibi uzun bir süre kronik alkol verilen sıçanların Alzheimer hastalığının bellek ile ilişkili belirtilerinin değerlendirilmesine olanak sağlayan bir hayvan modeli olarak kullanılabilirliğine işaret etmektedir.

Amiloid β -Peptid ($A\beta$) İle ilişkili Modelleri

Transgenik Olmayan Modeller:

Beyin içine $A\beta$ 'nin akut enjeksiyonu veya sürekli infüzyonu nörodejenerasyon ve öğrenme/bellek bozukluğu ile karakterize beyin fonksiyon bozukluklarına neden olur (Pepeu ve ark. 1996). Alzheimer hastalarının beyninden elde edilen suda çözünmeyen amiloid öz sıçan beyinine enjekte edildiğinde de nörotoksik etkiler oluşturur (Frautschy ve ark. 1991).

$A\beta$ 'nin öğrenme ve bellek üzerine etkileri ilk olarak farelerde çalışılmıştır (Flood ve ark. 1991). Bunu izleyen birçok çalışmada da $A\beta$ 1-40, $A\beta$ 1-42 ve $A\beta$ 25-35 gibi $A\beta$ fragmanlarının kemirgenlerde Alzheimer hastalığını taklit eden öğrenme ve bellek kayıplarına neden olduğu gösterilmiştir (McDonald ve ark. 1994, Chen ve ark. 1996, Maurice ve ark. 1998, Oka ve ark. 1999).

$A\beta$ 'nin in vivo nörotoksitesisi ibotenik asid ile (Morimoto ve ark. 1998) veya sistein proteaz inhibitörü leupeptin ile (Frautschy ve ark. 1998) birlikte enjekte edildiğinde artar. Beyne $A\beta$ enjeksiyonu kemirgenlerde de aynı Alzheimer hastalarının beyinlerindeki gibi mikrogliyal aktivasyon (Netland ve ark. 1998) ve inflamatuvar cevaplar (Giulian ve ark. 1998) oluşturur.

Alzheimer hastalığının belli bir süreç içinde gelişimini taklit etmek için mini ozmotik pompa yardımı ile intraserebroventriküler olarak kontrollü ve

sürekli $A\beta$ infüzyonu tekniği kullanılmıştır (Nebeshima ve Itoh 1997, Yamada ve ark. 1999). Nitta ve arkadaşları (1994b) günlük 300 pmol dozda $A\beta$ 1-40'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. On dört günlük bir infüzyon periyodu sonunda hippocampusta ve serebral kortekste $A\beta$ 1-40 birikmesi Alzheimer hastalığı bakımından önemli bir immünohistolojik kanıt olarak kabul edilmektedir (Yamada ve Nabeshima 2000).

$A\beta$ infüzyonu yapılan sıçanlarda hafıza bozuklukları ile ilişkili belirtiler infüzyonun kesilmesini izleyen ikinci haftanın sonunda tekrar normale dönerken, kolin asetiltransferaz aktivitesinde azalma ve gliyal bozukluklar bu süre sonunda da hala devam etmektedir (Nitta ve ark. 1997).

Transgenik Modeller:

Alzheimer hastalığına benzer belirgin bir nöropatoloji sergileyen transgenik model ilk olarak farelerde yaratılmıştır. Bu modelde kalıtsal Alzheimer hastalığı ile ilişkili APP V717F mutasyonu şifreleyen bir insan APP mini geni taşıyan fareler (PDAPP fareler) oluşturulmuştur (Games ve ark. 1995). PDAPP farelerin beyinlerinde Alzheimer hastalığında da gözlenen ekstrasellüler nitelikli tiyoflavin S-pozitif $A\beta$ tortuları, nörotik plaklar, sinaptik kayıplar, astrositlerde ve mikrogliyalardaki dejenerasyonlar ortaya çıkmaktadır. Bu farelerdeki $A\beta$ tortuları nöronal kayıplardan çok nötrofil değişiklikleri ile ilişkilidir (Irizarry ve ark. 1997a).

$A\beta$ tabakalarının oluşumunda ApoE geninin rolünü incelemek için ApoE geni ortadan kaldırılmış (ApoE knockout) fareler oluşturulmuştur. ApoE geni yokluğunda $A\beta$ tabakaları anlamlı ölçüde azalırken, APP ekspresyonu veya $A\beta$ oluşumu değişmemiştir. Bu durum amiloid tortularının veya tabakalarının oluşumunda ApoE geninin katkısına işaret etmektedir (Bales ve ark. 1997).

Tg2576 fareler çift mutasyon geçirmiş insan APP695 ekspresyonu yapılmış bir diğer transgenik Alzheimer modelidir. Bu genetik yapı özellikle erken başlayan ve İsveç'te görülen bir Alzheimer tipinde görülür. TG2576 transgenik fareler su

labirent testinde uzaysal öğrenmede bozulma ve Y labirent testinde başarısızlık sergilerler. Bu belirtilerin yanısıra Tg2576 farelerin beyinlerinde amiloid plaklar da gözlenmiştir (Hsiao ve ark. 1995, 1996).

Alzheimer hastalığının önemli patolojik göstergeleri olan senil plakların ve nörofibriler yumakların alt birimlerinden biri olan "tau proteini" üzerinde çalışmalar giderek yoğunlaşmaktadır. Parkinsonizm ile ilişkili olan kromozom 17 (FDTP-17) tau geni ile de ilişkilidir. Bu gen üzerinde gerçekleşen bir mutasyonun A β '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 uğratarak Alzheimer hastalığının 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 (Götz 2001).

Nörofibriler Yumaklarla İlişkili Modeller:

Nörofibriler yumaklara benzer nöropatoloji gösteren Alzheimer hastalığı 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 (Levostone ve Reynolds, 1997) veya inhibe edilmiş fosfatase aktivitesi vasıtasıyla (Wang ve ark. 1995) in vitro olarak indüklenebilir. Fosfatase 1/2A inhibitörü olan okadaik asidin sıçanlarda kronik olarak intraserebroventriküler infüzyonu belirgin bir bellek bozulması ile ilişkili tau hiperfosforilasyonu, APP ekspresyonu ve A β çökmesi ile sonuçlanır (Arendt ve ark. 1994, 1995).

Transgenik yöntem olarak daha çok tau ile ilişkili transgenik modeller kullanılır (Götz 2001).

Presenilin İle İlişkili Modeller:

PS1 ve PS2 sırasıyla kromozom 14 ve kromozom 1 üzerinde yer alan genler vasıtasıyla şifrelenen yüksek oranda homolog proteinlerdir (Sherrington ve ark. 1995). PS1 geninde oluşan mutasyonlar erken başlayan kalıtsal Alzheimer hastalıklarının %50 gibi yüksek bir oranını oluşturur (Sherrington

ve ark. 1995, Alzheimer's Disease Collaborative Group 1995). Glu 280 Ala mutasyonlu hastalar birçok beyin bölgesinde yoğun şekilde A β 42 birikmesine bağlı tabakalar içerir (Lemere ve ark. 1996). PS2 geninde oluşan mutasyonlar sonucu Volga-Alman ırkında ve belli bir İtalyan ırkında otozomal dominant Alzheimer hastalığının ortaya çıktığı bildirilmiştir (Levy-Lehad ve ark. 1995, Li ve ark. 1995, Rogaeve ve ark. 1995).

Transgenik farelerin insan mutant PS1 veya PS2 geni ile ileri ekspresyonu sonucu PS'lerdeki bozukluklara bağlı Alzheimer belirtilerinin bazılarını segileyen fare modelleri oluşturulmuştur (Yamada ve Nabeshima 2000). Mutant PS1 ile ileri gen ekspresyonu fare beyininde A β 42 düzeyinde bariz artışlara neden olur. PS1 ile ilgili A β 42 artışları vahşi (wild) tip transgenik farelerde görülmezken (Borchelt ve ark. 1996), PS2 ile ilgili artışlar vahşi tip farelere özgüdür (Oyama ve ark. 1998).

Yaşlı Primatlar Üzerinde Alzheimer Hastalığına Yönelik Çalışmalar

Yukarıda anlatılan kemirgen modelleri Alzheimer hastalığı ile ilişkili bilimsel araştırmalarda yaygın şekilde kullanılmakta ve hastalığın özellikle nöropatolojik boyutları hakkında fikir vermektedir. Bununla beraber, bu modeller özellikle hastalığın davranışsal boyutunun Alzheimer hastalarındakine yakın ölçüde değerlendirilebilmesine olanak sağlamazlar. Dahası yaşlı vahşi tip transgenik fare ve sıçanlar gibi bazı modeller hastalığın davranışsal ve nöropatolojik bozukluklarını insanlardakine benzer şekilde taklit edemezler. Buna karşın insana en yakın canlılar olan primatlar Alzheimer hastalığının gerek davranışsal gerekse nöropatolojik belirtilerini insandakine en yakın ölçüde taklit ederler (Presty ve ark. 1987, Rapp ve Amaral 1992) ve primat modelleri Alzheimer hastalığı ile ilişki bilimsel araştırmalar için kemirgen 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 (Whitehouse ve ark. 1982, De Souza ve ark. 1986, D'Amato ve ark. 1987, Vogels ve ark. 1990, Break ve Break 1991, Hyman ve ark. 1984, 1986, 1990).

Yaşlı maymunlar senil plaklar, difüz A β 40 ve 42 birikmeleri, nörofibriler yumaklar ve nöron kayıplarını Alzheimer hastalarındakine çok benzer şekilde sergilerler (Struble ve ark. 1985, Selkoe ve ark. 1987, Walker ve ark. 1987, Abraham ve ark. 1989). Nöron kayıpları özellikle korteksin kolinerjik ve monoaminerjik sistemlerinde belirgindir (Wenk ve ark. 1989, Wagster ve ark. 1990, Beal ve ark. 1991). Yaşla orantılı olarak kolin asetiltransferaz aktivitesi azalmakta ve hem muskarinik hem de nikotinik reseptörlerin transmitter bağlama yetenekleri zayıflamaktadır (Wagster ve ark. 1990, Beal ve ark. 1991). Özellikle kortekste dopamin ve noradrenalin düzeylerinde de azalmalar gözlenmektedir (Wenk ve ark. 1989, Beal ve ark. 1991).

İnsana en yakın model olması kuşkusuz primat çalışmalarının önemini artırmaktadır. Ancak, primatlar üzerinde araştırma yapmak kemirgenlere göre bazı dezavantajlara da sahiptir. Oldukça düşük hızda üremeleri nedeni ile zor bulunur ve pahalı olmaları, ömürlerinin düşük 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 kemirgenlere göre primatlarla çok daha kısıtlı sayıda araştırma yapılmasına neden olmaktadır.

Diğer Yöntemler

Alüminyum ile İntoksikasyon:

Alzheimer hastalarının beyinlerinde oluşan senil plakların çekirdeklerinde alüminyum silikat birikimleri gözlenmiştir (Yokel ve ark. 1988). Bu gözlemden hareketle alüminyumun toksik konsantrasyonlarda diyetle eklenmesi ile Alzheimer hastalığının 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 Alzheimer hastalığının bazı nöropa-

tolojik ve davranışsal semptomları (öğrenme gücü gibi) ortaya çıkabilmektedir (Yokel ve ark. 1994, Florence ve ark. 1994, Gölgeli 2000).

Organofosfatlar ile İntoksikasyon:

Organofosfat pestisitlere maruz kalmanın bilgi üretimi, hafıza ve konuşma performansında bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir (Levin ve Rodnitzky 1976). Bu belirtiler organofosfata maruziyet tamamen kesildikten altı ay sonra bile devam etmektedir (Karczmar 1984). Bu verilerden hareketle deney hayvanlarında organofosfat pestisit intoksikasyonu ile Alzheimer hastalığının bellekle ilişkili belirtilerinin taklit edildiği modeller oluşturulmak istenmiştir.

Schellenberg (1995) sıçanlara kronik olarak diizopropilfluorofosfat uygulamışlar ve sonuçta bu sıçanların pasif sakinme testi performanslarının anlamlı ölçüde bozulduğunu gözlemişlerdir. Bu model Alzheimer hastalığını da kapsayan çeşitli demansların davranışsal belirtilerini değerlendirmek açısından kullanılabilir gibi görünmektedir.

Alkol Yoksunluk Sendromu Oluşturulması:

Laboratuvarımızda gerçekleştirdiğimiz ilginç bir çalışmanın sonuçları bir aylık bir alkol kullanımı sonrası alkolden kesilme döneminin sıçanların belleklerinde anlamlı ölçüde bozukluğa yol açtığına işaret etmektedir (Çelik ve ark. henüz yayınlanmamış veri). Bu çalışmada, sıçanlara daha önce tanımlanmış bir sıvı diyet tekniği ile (Uzbay ve Kayaalp 1995a) 35 gün süre ile alkol verilmiştir. Alkolün kesilmesini izleyen ikinci saatten itibaren sıçanların pasif sakinme performanslarında alkol almayan kontrollere göre anlamlı ölçüde bozulma gözlenmiştir. Bu bozulma alkolün kesilmesini izleyen ikinci haftanın sonunda da hala devam etmekteydi. İlginç olarak alkol alan sıçanların alkol alımının 35. gününde pasif sakinme performanslarında alkol kesilmesi öncesi herhangi bir anlamlı bozukluk gözlenmemiştir. Sıçanların günlük alkol tüketimleri çalışma boyunca ortalama olarak 10 g/kg'ın üzerindedir ve bu miktarda alkol tüketimi sıçanlarda motor koordinasyonu bozacak yeterliliktedir (Uzbay ve Kayaalp 1995b).

Bu çalışmada alkol %7.2'lik konsantrasyonda kullanılmıştır. Arendt ve arkadaşları (1988a) çalış-

malarında alkolü daha yüksek konsantrasyonda (%20) kullanmışlardır. Ayrıca alkol verilen süre diğer araştırmacılarınkine göre yaklaşık iki ay daha kısadır. Çalışmamızda kronik alkol alımı ile pasif sakınma performansının bozulmaması deneklerce alınan alkolün daha düşük seviyede olması ve daha kısa süre verilmesi ile açıklanabilir. Bununla beraber, bu çalışmanın sonuçları ılımlı düzeyde ve kısa süreli alkol verilmesinin ani olarak kesilmesi ile oluşturulan alkol yoksunluğunun sıçanlarda bellek bozucu etkisi olduğuna işaret etmektedir. Bu modelin Alzheimer hastalığına yönelik olarak kullanılabilmesi için nörokimyasal ve nörohistolojik verilerle de desteklenmesi gereklidir.

SONUÇ

Halen kullanılmakta olan deneysel hayvan model-

leri Alzheimer hastalığı 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 Alzheimer hastalığına 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.

KAYNAKLAR

- Abraham CR, Selkoe DJ, Potter H ve ark. (1989) α_1 -antichymotrypsin is present together with the β -protein in monkey brain amyloid deposits. *Neuroscience*, 32:715-720.
- Alzheimer Disease Collaborative Group (1995) The structure of the presenilin 1 (S182) gene identification of six novel mutations in early onset AD families. *Nat Genet*, 11:219-222.
- Arendt T, Hennig D, Gray JA ve ark. (1988a) Loss of neurons in the rat basal forebrain cholinergic projection system after prolonged intake of ethanol. *Brain Res Bull*, 21:563-570.
- Arendt T, Allen Y, Sinden J ve ark. (1988b) Cholinergic-rich brain transplants reverse alcohol-induced memory deficits. *Nature*, 332:448-450.
- Arendt T, Hanisch F, Holzer M ve ark. (1994) In vivo phosphorylation in the rat basal nucleus induces PHF-like and APP immunoreactivity. *Neuroreport*, 5:1397-1400.
- Arendt T, Holzer M, Fruth R ve ark. (1995) Paired helical filament-like phosphorylation of tau, deposition of β A4-amyloid and memory impairment in rat induced by chronic inhibition of phosphatase 1 and 2A. *Neuroscience*, 69:691-698.
- Bales KR, Verina T, Dodel RC ve ark. (1997) Lack of apolipoprotein E dramatically reduces amyloid β -peptide deposition. *Nat Genet*, 17:263-264.
- Beal MF, Walker LC, Storey E ve ark. (1991) Neurotransmitters in neocortex of aged rhesus monkeys. *Neurobiol Aging*, 12:407-412.
- Bigl V, Schliebs R (1998) Simulation of cortical cholinergic deficits - a novel experimental approach to study pathogenetic aspects of Alzheimer's disease. *J Neural Transm*, 54:237-247.
- Blacker D, Wilcox MA, Laird NM ve ark. (1998) Alpha-2 macroglobulin is genetically associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet*, 19:357-360.
- Borchelt DR, Thinakaran G, Eckman CB ve ark. (1996) Familial Alzheimer's disease-linked presenilin 1 variants elevate A β 1-42/1-40 ratio in vitro and in vivo. *Neuron*, 17:1005-1013.
- Braak H, Braak E (1991) Alzheimer's disease affects limbic nuclei of the thalamus. *Acta Neuropathol*, 81:261-268.
- Chen S-Y, Wright JW, Barnes CD (1996) The neurochemical and behavioral effects of β -amyloid peptide (25-35). *Brain Res*, 720:54-60.
- Collier B, Boska P, Loviat F (1979) False cholinergic transmitters. *Prog Brain Res*, 49:107-125.
- Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ ve ark. (1993) Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late-onset families. *Science*, 261:921-923.
- Coyle JT, Price DL, DeLong MR (1983) Alzheimer's disease: A disorder of central cholinergic innervation. *Science*, 219:1184-1190.
- Croom J, Taylor IJ (2001) Neuropeptide Y, peptide YY and aluminium in Alzheimer's disease? Is there an etiological relationship? *J Inorg Biochem*, 87:51-56.
- Çelik T, Bilgi C, Kayir H ve ark. (2003) A rat dementia model by chronic ethanol consumption and withdrawal: Validation by passive avoidance measurement and serum cholinesterase level. *Clin Chem* (yayın için sunuldu).
- Dahiyat M, Cumming A, Harrington C ve ark. (1999) Association between Alzheimer's disease and NOS3 gene. *Ann Neurol*, 46:664-667.
- D'Amato RJ, Zweig RM, Whitehouse PJ ve ark. (1987) Aminergic systems in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 22:229-236.
- De Souza EB, Whitehouse PJ, Kuhar MJ ve ark. (1986) Reciprocal changes in corticotropin-releasing factor (CRF)-like immunoreactivity and CRF receptors in cerebral cortex of Alzheimer's disease. *Nature*, 319:593-595.

- Ercan S, Dileköz E (2000) Alzheimer hastalığında kullanılan ilaçlar ve farmakolojik özellikleri. *Türk Nöroloji Dergisi*, 1(Demans Özel Sayısı):71-78.
- Evans DA, Funkenstein H, Albert MS ve ark. (1989) Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons. *JAMA*, 262:2551-2556.
- Flood JF, Morley JE, Roberts E (1991) Amnesic effects in mice of four synthetic peptides homologous to amyloid β protein from patients with Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 88:3363-3366.
- Frautschy SA, Baird A, Cole GM (1991) Effects of injected Alzheimer β -amyloid cores in rat brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 88:8362-8366.
- Frautschy SA, Horn DL, Sigel JJ ve ark. (1998) Protease inhibitor coinjection with amyloid β -protein results in enhanced deposition and toxicity in rat brain. *J Neurosci*, 18:8311-8321.
- Fuji K, Hiramatsu M, Kameyama T ve ark. (1993) Effects of repeated administration of propentofylline on memory impairment produced by basal forebrain lesions in rats. *Eur J Pharmacol*, 236:411-417.
- Games D, Adams D, Alessandrini R ve ark. (1995) Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F β -amyloid precursor protein. *Nature*, 373:523-527.
- Giulian D, Haverkamp LJ, Yu J (1998) The HHQK domain of β -amyloid provides a structural basis for the immunopathology of Alzheimer's disease. *J Biol Chem*, 273:29719-29726.
- Goate A, Chartier-Harlin M-C, Mullan M ve ark. (1991) Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer disease. *Nature*, 349:704-706.
- Gölgeli A (2000) Alzheimer hastalığının hayvan modelleri. *Türk Nöroloji Dergisi*, 1(Demans Özel Sayısı):79-84.
- Götz J (2001) Tau and transgenic animal models. *Brain Res Rev*, 35:266-286.
- Hardy J (1991) The Alzheimer's disease research group: Molecular pathology of Alzheimer's disease. *Lancet*, 1:1342-1343.
- Hsiao K, Borchelt DR, Olson K ve ark. (1995) Age-related CNS disorder and early death in transgenic FVB/N mice overexpressing Alzheimer amyloid precursor protein. *Neuron*, 15:1203-1218.
- Hsiao K, Chapman P, Nielsen S ve ark. (1996) Correlative memory deficits, A β elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. *Science*, 274:99-102.
- Hyman BT, Van Hoessen GW, Damasio AR ve ark. (1984) Alzheimer's disease: Cell-specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science*, 225:1168-1170.
- Hyman BT, Van Hoessen GW, Kromer LJ ve ark. (1986) Perforant pathway changes and the memory impairment of Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 20:472-481.
- Hyman BT, Van Hoessen GW, Damasio AR (1990) Memory-related neural systems in Alzheimer's disease: An anatomic study. *Neurology*, 40:1721-1730.
- Irizarry MC, Soriano F, McNamara M ve ark. (1997a) A β 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.
- Irizarry MC, McNamara M, Fedorchak K ve ark. (1997b). APPsw transgenic mice develop age-related A β deposits and neutrophil abnormalities, but no neuronal loss in CA1. *J Neuropathol Exp Neurol*, 56:965-973.
- İrkeç C (2000) Yaşlanma ve demans kavramları. *Türk Nöroloji Dergisi*, 1(Demans Özel Sayısı):11-15.
- Itoh A, Nitta A, Katono Y ve ark. (1997) Effects of mefrifonate on memory impairment and cholinergic dysfunction in rats. *Eur J Pharmacol*, 322:11-19.
- Karczmar AG (1984) Acute and long-lasting central actions of organophosphorus agents. *Fund Appl Pharmacol*, 4:51-57.
- Katzman R, Saitoh T (1991) Advances in Alzheimer's disease. *FASEB J*, 5:278-286.
- Khachaturian Z (1985) Diagnosis of Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 42:1097-1105.
- Lemere CA, Lopera F, Kosik KS ve ark. (1996) The E280A presenilin 1 Alzheimer mutation produces increased A β 42 deposition and severe cerebellar pathology. *Nat Med*, 2:1146-1150.
- Levin HS, Rodnitzky RL (1976) Behavioural effects of organophosphate insecticides in man. *Clin Toxicol*, 9:391-403.
- Levostone S, Reynolds C (1997) The phosphorylation of tau: A critical stage in neurodevelopment and neurodegenerative processes. *Neuroscience*, 78:309-324.
- Levy-Lahad E, Waso W, Poorkaj P ve ark. (1995) Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science*, 269:973-977.
- Li J, Ma J, Potter H (1995) 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.
- Maurice T, Su T-P, Privat A (1998) Sigma 1 receptor agonists and neurosteroids attenuates β 25-35 amyloid peptide-induced amnesia in mice through a common mechanism. *Neuroscience*, 83:413-428.
- McDonald MP, Dahl EE, Overmier JB (1994) Effects of exogenous β -amyloid peptide on retention for spatial learning. *Behav Neural Biol*, 62:60-67.
- McDonald MP, Overmier JB (1998) Present imperfect: A critical review of animal models of the mnemonic impairments in Alzheimer's disease. *Neurosci Biobehav Rev*, 22:99-120.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M ve ark. (1984) 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*, 34:939-944.
- Misztal M, Frankiewicz T, Parsons CG ve ark. (1996) Learning deficits induced by chronic intraventricular infusion of quinolinic acid protection by MK-801 and memantin. *Eur J Pharmacol*, 296:1-8.
- Morimoto K, Yoshimi K, Tonohiro T ve ark. (1998) Co-injection of β -amyloid with ibotenic acid induces synergistic loss of rat hippocampal neurons. *Neuroscience*, 84:479-487.
- Morris MC, Evans DA, Bienias JL ve ark. (2003) Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 60:194-200.

- Nabeshima T, Ogawa S, Ishimaru H ve ark. (1991) Memory impairment and morphological changes in rats induced by active fragment of anti-nerve growth factor antibody. *Biochem Biophys Res Commun*, 175:215-219.
- Nabeshima T, Itoh A (1997) Alzheimer's disease animal models induced by continuous infusion of β -amyloid protein and anti-nerve growth factor antibody. *Rev Heteroatom Chem*, 16:229-255.
- Netland EE, Newton JL, Majocho RE ve ark. (1998) Indomethacin reverses the microglial response to amyloid β -protein. *Neurobiol Aging*, 19:201-204.
- Newton MW, Jenden DJ (1986) False transmitters as presynaptic probes for cholinergic mechanisms and functions. *Trends Pharmacol Sci*, 7:316-320.
- Newton MW, Crosland RD, Jenden DJ (1986) 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.
- Nitta A, Murase K, Furukawa Y ve ark. (1993) Memory impairment and neuronal dysfunction after continuous infusion of anti-nerve growth factor antibody into the septum in adult rats. *Neuroscience*, 57:495-499.
- Nitta A, Murase K, Furukawa Y ve ark. (1994a) Oral administration of idebenone induces nerve growth factor in the brain and improves learning and memory in basal-forebrain-lesioned rats. *NS Arch Pharmacol*, 349:401-407.
- Nitta A, Itoh A, Hasegawa T ve ark. (1994b) β -amyloid protein-induced Alzheimer's disease animal model. *Neurosci Lett*, 170:63-66.
- Nitta A, Ogihara Y, Onishi J ve ark. (1996) Propentofylline prevents neuronal dysfunction induced by infusion of anti-nerve growth factor antibody into the rat septum. *Eur J Pharmacol*, 307:1-6.
- Nitta A, Fukuta T, Hasegawa T ve ark. (1997) Continuous infusion of β -amyloid protein into cerebral ventricle induces learning impairment and neuronal and morphological degeneration. *Jpn J Pharmacol*, 73:51-57.
- Ogawa S, Kameyama T, Nabeshima T (1991) Naftidrofuryl oxalate, nootropic effects on the scopolamine- and the basal-forebrain-lesion-induced amnesia in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 39:997-1002.
- Oka J-I, Suzuki E, Goto N ve ark. (1999) Endogenous GLP-1 modulates hippocampal activity in β -amyloid protein-treated rats. *Neuroreport*, 10:2961-2964.
- Olhansky SJ, Carnes BA, Cassel CK (1993) The aging of the human species. *Sci Am*, 268:46-52.
- Oyama F, Sawamura N, Kobayashi K (1998) Mutant presenilin 2 transgenic mouse: Effect on an age-dependent increase of amyloid β protein 42 in the brain. *J Neurochem*, 71:313-322.
- Özmenler KN (2000) Alzheimer hastalığının psikolojik ve davranışsal boyutu. *Türk Nöroloji Dergisi*, 1(Demans Özel Sayısı):51-57.
- Pepcu G, Giovannelli L, Casamenti F ve ark. (1996) Amyloid β -peptides injection into the cholinergic nuclei: Morphological, neurochemical and behavioral effects. *Prog Brain Res*, 109:273-282.
- Presty SK, Bachevalier J, Walker LC ve ark. (1987) Age differences in recognition memory of the rhesus monkey (*macaca mulatta*). *Neurobiol Aging*, 8:435-440.
- Probst A, Brunnschweiler H, Lautenschlager C ve ark. (1987) A special type of senile plaque, possibly an initial stage. *Acta Neuropathol*, 74:133-141.
- Probst A, Langui D, Ipsen S ve ark. (1991) Deposition of β /A4 protein along neuronal plasma membranes in diffuse senile plaques. *Acta Neuropathol*, 83:21-29.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM (1999) *Pharmacology*. 4th Edition, Edinburgh, Churchill Livingstone, s.504-507.
- Rapp PR, Amaral DG (1992) Individual differences in the cognitive and neurobiological consequences of normal aging. *Trends Neurosci*, 15:340-345.
- Rogaev EI, Sherrington R, Rogaeva EA ve ark. (1995) 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.
- Russel RW, Jenden DJ, Booth RA ve ark. (1990) Global in vivo replacement of choline by N-aminodeanol-testing a hypothesis about progressive degenerative dementia-physiological and behavioural effects. *Pharmacol Biochem Behav*, 37:811-820.
- Schellenberg GD (1995) Genetic dissection of Alzheimer disease, a heterogeneous disorder. *Proc Natl Acad Sci USA*, 92:8552-8559.
- Selkoe DJ, Bell DS, Podlinsky MB ve ark. (1987) Conservation of brain amyloid proteins in aged mammals and humans with Alzheimer's disease. *Science*, 235:873-877.
- Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y ve ark. (1995) Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature*, 375:754-760.
- Struble RG, Price DL, Jr, Cork LC (1985) Senile plaques in cortex of aged normal monkeys. *Brain Res*, 361:267-275.
- Taneli B, Sivrioğlu Y, Taneli T (1999) Alzheimer disease. *Gülhane Psychopharmacology Symposium*, H Aydın, İT Uzbay (Ed), Gülhane Military Medical Academy Printing Office, Ankara, s.31-80.
- Uzbay İT, Kayaalp SO (1995a) A modified liquid diet of chronic ethanol administration: Validation by ethanol withdrawal syndrome in rats. *Pharmacol Res*, 31:37-42.
- Uzbay İT, Kayaalp SO (1995b) Heterogeneity of tolerance developed to effects of ethanol on rotarod and accelerod performances in rats. *Alcohol*, 12:593-595.
- Uzbay İT (1996) Alkol, Farmakolojik özellikleri ve alkol bağımlılığının nörofarmakolojik yönü. *Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları (Alkol kullanım bozuklukları ve tedavisi)*, 1:227-254.
- Vogels OJM, Broere CAJ, Ter Laak HJ (1990) Cell loss and shrinkage in the nucleus basalis Meynert complex in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 11:3-13.
- Wagster MV, Whitehouse PJ, Walker LC ve ark. (1990) Laminar organization and age-related loss of cholinergic receptors in temporal neocortex of rhesus monkey. *J Neurosci*, 10:2879-2885.
- Waite JJ, Wardlow ML, Chen AC ve ark. (1994) Time course of cholinergic and monoaminergic changes in rat brain after immunoleisioning with ^{192}Ir -saporin. *Neurosci Lett*, 169:154-158.

Waite JJ, Chen AD, Wardlow ML ve ark. (1995) 125 I immunoglobulin 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.

Walker LC, Kitt CA, Schwam E ve ark. (1987) Senile plaques in aged squirrel monkeys. *Neurobiol Aging*, 8:291-296.

Wang JZ, Gong CX, Zaidi T ve ark. (1995) Dephosphorylation of Alzheimer paired helical filaments by protein phosphatase-2A and -2B. *J Biol Chem*, 270:4854-4860.

Wenk GL, Pierce DJ, Struble RG ve ark. (1989) Age-related changes in multiple neurotransmitter systems in the monkey brain. *Neurobiol Aging*, 10:11-19.

Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG ve ark. (1982) Alzheimer's disease and senile dementia: Loss of neurons in the basal forebrain. *Science*, 215:1237-1239.

Wiley RG, Oeltmann TN, Lappi DA (1991) Immunolesioning: selective destruction of neurons using immunotoxin to rat NGF receptor. *Brain Res*, 562:149-153.

Wiley RG (1992) Neural lesioning with ribosome-inactivating proteins: Suicide transport and immunolesioning. *Trends Neurosci*, 15:5986-5995.

Winkler J, Thal LJ, Gage FH ve ark. (1998) Cholinergic strategies for Alzheimer's disease. *J Mol Med*, 76:555-567.

Yamada K, Fuji K, Nabeshima T ve ark. (1990) Neurotoxicity induced by continuous infusion of quinolinic acid into the lateral ventricle in rats. *Neurosci Lett*, 118:128-131.

Yamada K, Ren X, Nabeshima T (1999) Perspectives of pharmacotherapy in Alzheimer's disease. *Jpn J Pharmacol*, 80:9-14.

Yamada K, Nabeshima T (2000) Animal models of Alzheimer's disease and evaluation of anti-dementia drugs. *Pharmacol Ther*, 88:93-113.

Yokel RA, Provan SD, Meyer JJ ve ark. (1988) Aluminium intoxication and the victim of Alzheimer's disease: Similarities and differences. *Neurotoxicology*, 9:429-442.

Yokel RA, Allen DD, Meyer JJ (1994) Studies of Aluminium neurobehavioral toxicity in the intact mammal. *Cell Mol Neurobiol*, 14:791-808.

39. Ulusal Nöroloji Kongresi

22 - 26 Ekim 2003

Atlantis Otel, Belek - Antalya

Kongre Sekreterliği:

Doç. Dr. Ayşe Bora TOKÇAER, Yrd. Doç. Dr. Bijen NAZLIEL
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Beşevler - Ankara
Tel: 0312 214 10 10 / 5326 - 5329, Faks: 0312 440 77 99
e-posta: atokcaer@gazi.edu.tr

Organizasyon:

Flaptour, Cinnah Cad. No: 42 Çankaya - ANKARA
Tel: 0312 442 07 00, Faks: 0312 440 77 99
e-mail: aysin@flaptour.com.tr

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI & TÜRK NÖROLOJİ DERNEĞİ