



Alzheimer's Disease and the Beta Amyloid: A review of animal studies

Aqdas Bayat¹, Sayed Yousof Mousavi^{2*}

¹ Neuroscience research center, Kavosh institute, Kabul, Afghanistan

^{2*} Assistant Professor, Ph.D. Physiology, Faculty of Medicine, Khatam Al-Nabieen University, Darulaman street, Kabul, Afghanistan

Abstract

Introduction: Loss of ability to perform daily activities, impairment of cognition and memory impairments are the clinical symptoms of Alzheimer's disease (the most common form of dementia). There are two neuropathological signs for diagnosis of Alzheimer's disease: 1. extracellular deposition of peptide A; 2. accumulation of phosphorylated tau in neurofibrillary tangles in neurons. Beta Amyloid that originally called A4 amyloid protein, is one of the most important insoluble brain peptides studied in neuroscience.

Methods: The data of this study were collected from original and scientific articles published in databases such as PubMed, Science Direct, Web of Science, Scopus, and Google Scholar and were included in the study based on the eligibility criteria.

Results: In this review study, 3 main articles of experimental animal studies that are about the effect of beta-amyloid on Alzheimer's disease were investigated. The findings showed that beta-amyloid deposited in different areas of the brain and causes various disorders. Beta-amyloid in different doses has different effects on the brain. The increase in amyloid levels can have various reasons.

Conclusion: The results obtained from these studies showed that the effects of beta amyloid are dose-dependent and dependent on the frequency of intrahippocampal injection, and we can point to that it causes tissue destruction and reduced enzyme activity in different brain areas.

Keywords: Alzheimer, Dementia, β -Amyloid, Amyloidosis, Neurodegenerative disease.



آمیلوید بیتا و آلزایمر: مروری در مطالعات حیوانی

اقدس بیات^۱، سیدیوسف موسوی^{۲*}

^۱ مرکز تحقیقات علوم اعصاب، مؤسسه ی کاوش، کابل، افغانستان

^{۲*} نویسنده ی مسؤول: استادیار (پوهندوی)، دکترای فیزیولوژی، دیپارتمنت فیزیولوژی، پوهنځی طب معالجوی، پوهنتون

خاتم النبیین (ص)، کابل، افغانستان

تلفن: ۰۸۴ ۷۹۶۸۵۰۰۸۳ (+۹۳)، ایمیل: Mousavi.knurtc@knu.edu.af

چکیده

مقدمه: از دست دادن توانایی انجام فعالیت های روزمره، اختلال در شناخت و حافظه از جمله علائم کلینیکی آلزایمر (شایع ترین شکل زوال عقل) می باشند. برای تشخیص آلزایمر دو نشانه آسیب شناختی عصبی وجود دارد: رسوب خارج حجروی پپتاید A و تجمع تاو فسفوریله شده در گره های نوروفیبریلاری موجود در نیورون ها. آمیلوید بیتا که در اصل به عنوان پروتئین آمیلوید A β نامیده می شود، یکی از مهم ترین پپتایدهای نامحلول اصلی مغز است که در علوم اعصاب به عنوان یک شاخص مورد بررسی قرار می گیرد.

روش ها: اطلاعات این مطالعه، از مقالات اصلی و علمی منتشر شده در پایگاه های اطلاعاتی مانند: Pub med, Google Scholar, web of science, Scopus, Science direct جمع آوری شد و براساس معیارهای واجد شرایط، وارد مطالعه گردیدند.

نتایج: در این مرور، ۳ مقاله اصلی از نوع مطالعه تجربی حیوانی که روی نقش آمیلوید بیتا بر آلزایمر انجام شده بود، بررسی صورت گرفت. نتایج نشان دادند که آمیلوید بیتا در نواحی مختلف مغز رسوب کرده و همین امر، سبب ایجاد اختلالات مختلف مغزی می شود. آمیلوید بیتا در دوزهای مختلف، دارای تأثیرات متفاوت بر مغز می باشد. منشأ و افزایش سطح آمیلوید می تواند دلایل مختلفی داشته باشد.

بحث: نتایج به دست آمده از این مطالعات، نشان دادند که تأثیرات آمیلوید بیتا وابسته به دوز و دفعات تزریق داخل هایپوکامپی است. از پیامدهای آن می توان به تخریب بافت و کاهش عملکرد انزایم های نواحی مختلف مغز اشاره کرد.

واژه های کلیدی: آلزایمر، زوال عقل، آمیلوید بیتا، آمیلویدوزس، نورودژنراتیو.

۱. مقدمه

از دست دادن توانایی انجام فعالیت‌های روزمره، اختلال در شناخت و حافظه از جمله علائم کلینیکی مهم در آلزایمر می‌باشند (۱،۲). دو نشانه نیوروپاتولوژیکی که برای تشخیص آلزایمر تأیید شده، عبارت از رسوب خارج حجروی پپتاید A و تجمع تاو فسفوریله‌شده در گره‌های نیوروفیبریلاری موجود در نیورون‌ها می‌باشند (۳،۴). این اختلال به شکل ارثی (به دلیل ایجاد جهش در یکی از پیش-سازهای پروتئین آمیلوئید یا جن‌های پرسنیلین-۱/۲) و تأخیری ایجاد می‌شود (۵،۶). آلزایمر نوع ارثی که ۱-۶ فیصد آلزایمر را در نزد افراد تشکیل می‌دهد، زودتر از آلزایمر نوع تأخیری با علائم کلینیکی شدیدتر بروز پیدا می‌کند (۷). با وجود این، نوع تأخیری آن، شایع-ترین نوع آلزایمر بوده، افراد را در سنین بالاتر از ۶۵ سال درگیر می‌نماید (۸،۹). آمیلوئید بیتا که در اصل به عنوان پروتئین آمیلوئید A β نامیده می‌شود، یکی از مهم‌ترین پپتایدهای نامحلول اصلی مغز است که در علوم اعصاب مورد بررسی قرار می‌گیرد (۱۰،۹). در ابتدا، آمیلوئید بیتا به شکل پلاک‌های آمیلوئید در پارانشیم مغز رسوب کرده و بعداً در کورتکس و هایپوکامپ منتشر می‌شود (۱۱،۱)، پس از رسوب و انتشار، آمیلوئید بیتا منجر به ازدست رفتن سیناپس‌ها، مرگ حجرات مغزی و آتروفی مغز می‌گردد (۱۲،۱۳). آمیلوئید بیتا، که یکی از پروتئین‌های درون‌زای مؤثر در بقای نیورون‌ها است، در هنگام آسیب حجروی به عنوان عامل محافظتی وارد عمل شده و به‌طور ثانویه

در ایجاد آلزایمر سهم می‌گیرد (۱۴،۱۵). به دلیل این‌که رسوب پروتئین آمیلوئید بیتا سبب ایجاد آلزایمر می‌شود، با جلوگیری از این رسوب می‌توان مانع از ایجاد این بیماری شد. نبود مطالعات کافی دست اول، یکی از نقایص مرتبط با این مطالعات به حساب می‌آید. هدف این مرور را، جمع‌بندی مطالعات اصلی انجام‌شده در مورد نقش آمیلوئید بیتا در ایجاد آلزایمر تشکیل می‌هد.

۲. مواد و روش‌ها

در این مطالعه، جستجو به صورت گسترده در پایگاه‌های اطلاعاتی مانند PubMed, Web of science, Scopus, Science direct و Google scholar انجام شد. مقالاتی که مرتبط با موضوع، به زبان انگلیسی و در محدوده سال‌های ۱۹۹۰-۲۰۲۲ بودند، با استفاده از کلید واژه‌های (Alzheimer OR Dementia OR sclerosis OR Alzheimer Disease) AND (beta peptides OR Amyloid beta Peptides OR Amyloid OR Alzheimer beta Protein OR beta Amyloid Protein OR Protein A4) انتخاب و وارد مطالعه شدند.

۳. نتایج

نتایج مطالعات انجام شده روی نقش آمیلوئید بیتا در ایجاد آلزایمر، به صورت خلاصه در زیر شرح داده شده است.

۳-۱. آمیلوئید بیتا و آلزایمر

مطالعه‌ای دست اولی بر روی موش‌های نر از نوع اسپراگ دالی با وزن تقریبی ۲۵۰-۳۵۰ گرم انجام شد.

دریافت کرده‌اند، نشان می‌دهند. درحالی که در انساج مغزی موش‌های گروه آمیلوئید بیتا، حفرات مغزی بزرگ، ایجاد سوراخ‌ها و از بین رفتن انساج در هایپوکامپ دریافت گردید (۱۶).

طی یک مطالعه دیگر، از موش‌های ویستار نر با وزن تقریبی ۲۸۰-۳۲۰ گرم استفاده شد. در این بررسی، پس از ساخت آمیلوئید بیتای مصنوعی و حل نمودن آن با استونایتیل ۳۵ فصد و اسید تری‌فلوئاستیک ۰/۱ فیصد، محلول را از طریق کنول جاگذاری شده در بطن چپ، به شکل آهسته تزریق کردند. گروه‌های این مطالعه شامل؛ گروه سالم، گروه دریافت‌کننده آمیلوئید بیتا به مدت یک‌روز و گروه دریافت‌کننده آمیلوئید بیتا به صورت دوامدار می‌باشند. تست واترمیز، در روز-های ۹-۱۳ پس از شروع تزریق، انجام شد. در این تست، مدت زمان دریافت سکو توسط موش‌ها ثبت و چنین دریافت گردید که مدت زمان تأخیر در موش-های گروهی که آمیلوئید بیتا را به صورت دوامدار دریافت می‌کردند، بیش‌تر از موش‌های گروه دریافت‌کننده آمیلوئید بیتا به مدت یک روز، است. پس از بررسی‌های رفتاری، ارزیابی بافتی را بالای هر سه موش از هر دو گروه دریافت‌کننده انجام دادند و برای ارزیابی فعالیت استیل‌کولین‌ترانسفراز، از هر گروه به تعداد چهار موش را سر بردند. نتایج به دست آمده، تجمع آمیلوئید بیتا را در هایپوکامپ و قشر مغز و کاهش فعالیت استیل‌کولین‌ترانسفراز را در قشر پیشانی و هایپوکامپ نشان می‌دهند (۱۷).

قبل از تزریق داخل هایپوکمپی آمیلوئید بیتا، ابتدا با استفاده از تزریق داخل صفاقی اکوتیسیسین به مقدار ۶/۳ میلی‌لیتر بر کیلوگرم، نزد موش‌ها بی‌هوشی ایجاد کردند. در مرحله بعد، برای موش‌های گروه سالم، سه دوز از آب دو بار تقطیر شده (ddH_2O) به مقدار ۱ میکرولیتر در هر تزریق و برای موش‌های گروه تداوی، آمیلوئید محلول در آب دو بار تقطیر شده (ddH_2O) به مقدار ۱-۳ میکرولیتر، در نواحی هایپوکمپ پشتی تزریق گردید. پس از تزریق ماده بی‌هوش‌کننده، موش‌ها براساس مقدار دوز دریافتی آمیلوئید بیتا، به دو گروه تک دوز و دو دوز تقسیم شدند. موش‌های گروه تک‌دوز، آمیلوئید را چند دقیقه پس از تزریق ماده بی‌هوش‌کننده دریافت کردند، در حالی که موش‌های گروه دو دوز، دوز ابتدایی را چند دقیقه پس از تزریق ماده بی‌هوش‌کننده و دوز دومی را یک هفته پس از دوز اول دریافت کردند. یک هفته پس از دریافت آخرین دوز آمیلوئید بیتا، حافظه فضایی موش‌ها با استفاده از تست موریس واترمیز، طی پنج آزمایشی که به مدت هفت روز طول کشید، مورد بررسی قرار گرفت و چنین دریافت‌اند که شناسایی سکو توسط موش‌های گروه سالم سریع‌تر از گروه آمیلوئید بیتا صورت می‌گیرد. پس از بررسی رفتاری موش‌ها، بررسی انساج نواحی لوکوس سرولئوس انجام شده، نتایج به دست آمده آسیب ناچیز را در نواحی مورد نظر مغز موش‌های گروه سالمی که دوزهای تداوی ddH_2O را به شکل تک دوز یا دو دوز

^۱ Double distilled water

۲-۳ آمیلوئید بیتا و نقص حافظه

در یک مطالعه، از ۵۴ سر موش نر از نژاد ویستار، با وزن ۳۵۰-۳۰۰ گرم و سن ۸-۹ هفته استفاده شد. موش-ها به گروه‌های سالم، کنترل، آمیلوئید بیتا و ان-میتایل-دی-آسپارتیت تقسیم شدند. در ابتدا با استفاده از کتامین و زایلزن تمام موش‌ها بی‌هوش گردیدند. دقایقی بعد با استفاده از سرنج در سه ناحیه‌ای از قشر آنتورینال گروه کنترل به مقدار نیاز سالین، برای گروه آمیلوئید بیتا 10^{-4} میلی از آمیلوئید بیتا و برای گروه ان-میتایل-دی-آسپارتات، 0.04 میلی از ان-میتایل-دی-آسپارتات تزریق گردید. بررسی‌های رفتاری با استفاده از تست میدان باز (رفتار اکتشافی و اضطراب)، تست شناخت اشیاء (بررسی حافظه شناختی)، موریس واترمیز (بررسی حافظه فضایی و یادگیری) و وای میز (بررسی حافظه کوتاه مدت) انجام شد. در تست میدان باز که در روز دهم پس از جراحی انجام شد، مجموعه فاصله پیموده شده و مدت زمانی که موش در منطقه محیطی سپری کرده بود، را ارزیابی نمودند. محققین، هیچ گونه تفاوت قابل توجهی را در رفتار اکتشافی و اضطراب گروه‌ها دریافت نکردند. تست شناخت اشیاء نیز در روز دهم و به دنبال تست میدان باز انجام و لمس شی با بینی به عنوان کشف شی در نظر گرفته شد. نتایج نشان داد که گروه‌های کنترل و سالم، شی جدید را نسبت به گروه‌های آمیلوئید بیتا و ان-میتایل-دی-آسپارتات، سریع‌تر دریافت می‌کنند و این شاخص نشان‌دهنده عملکرد

بهتر حافظه شناختی در موش‌های گروه کنترل و سالم می‌باشد. تست موریس واترمیز در روزهای ۱۲-۱۶ پس از جراحی انجام شد. در این تست، مدت زمان دریافت سکو به واسطه موش‌ها ثبت گردید. نتایج مشخص کرد که یادگیری در گروه‌های آمیلوئید بیتا و ان-میتایل-دی-آسپارتات به کندی صورت می‌گیرد؛ زیرا دریافت سکو توسط گروه‌های آمیلوئید بیتا و ان-میتایل-دی-آسپارتات، نسبت به گروه‌های کنترل و سالم با تأخیر صورت گرفت. تست وای میز، در روز هفدهم پس از جراحی انجام و تعداد دفعات ورود موش‌ها در هر یک از بازوها ثبت گردید. از این بررسی چنین دریافتند که شدت انگیزه برای کشف، در تمام گروه‌ها یکسان است. بعد از انجام تست‌های رفتاری، بین روزهای ۲۰-۲۳ بعد از انجام جراحی، موش‌های گروه‌های آمیلوئید بیتا و کنترل سر بریده شدند و بافت مغزهای‌شان جهت بررسی عکس‌العمل‌های التهابی و وجود ماده رسوبی در بافت قشر انتورنال مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج به-دست‌آمده نشان داد که در مغز موش‌های گروه آمیلوئید بیتا، تعدادی از حجرات آستروسایتی آسیب‌دیده، به دلیل ایجاد عکس‌العمل‌های التهابی شروع به رشد و افزایش حجم کرده‌اند. هم‌چنان، رسوب آمیلوئید بیتا در نواحی‌ای که تزریق آمیلوئید صورت گرفته بود، به مقدار بیش‌تر و در قشر انتورنال به مقدار کم‌تر مشاهده شد (۱۸).

۴. بحث

داخل و خارج حجروی آمیلوئید، یکی از اولین اتفاقاتی است که در مغز مبتلایان آلزایمر واقع می‌شود (۲۷). تعداد کمی از مطالعات در مورد نقش آمیلوئید بیتا در حافظه و یادگیری وجود دارد. دورنان و همکاران (۲۸) گزارش کرده‌اند که در تست موریس-واترمیز موش‌هایی که تزریق داخل هایپوکامپی آمیلوئید بیتا داشتند، کاهش یادگیری فضایی ایجاد نشده است. چنین نیز گزارش شده که تزریق آمیلوئید به شکل تک‌دوز نیز نقص رفتاری را ایجاد نمی‌تواند. مطالعاتی نیز وجود دارند که بیان می‌کنند که تزریق تک‌دوز آمیلوئید بیتا در مقایسه با تزریق چنددوز آن، نمی‌تواند سبب ایجاد ضایعات بافت مغز و از بین رفتن سیستم عصبی شود (۲۸، ۲۹). مکانیزمی که آمیلوئید بیتا توسط آن اختلالات رفتاری را ایجاد می‌کند، به صورت دقیق مشخص نیست، اما ممکن است ناشی از نقص عملکرد نیوروترانسمیترهای نواحی ساب‌کورتیکال و لوکوس سرولئوس باشد (۳۰). حافظه شناختی با یک پارچگی ساختار لوب تمپورال داخلی (شامل نواحی هایپوکامپ و پاراهایپوکامپ) مرتبط است (۳۱، ۳۲). مطالعات قبلی نشان می‌دهند که ضایعات نسجی در قشر انتورنال سبب نقص حافظه شناختی در موش‌ها می‌شود (۳۳-۳۵). در مطالعه‌ای انجام شده توسط سپیوز (۱۸) و همکاران نیز چنین دریافت گردید. مطالعاتی که روی حافظه فضایی انجام شده‌اند، نشان می‌دهد که نواحی سالم هایپوکامپ در ایجاد حافظه فضایی، نقش گسترده‌ای داشته و در صورت ایجاد ضایعات در هایپوکامپ و

این بررسی، به منظور تعیین وضعیت فعلی دانش در مورد نقش آمیلوئید بیتا در آلزایمر انجام شد. در مطالعات مورد بررسی، به بررسی نقش آمیلوئید بیتای تزریقی (در یک دوز تا چندین دوز) روی رفتار، حافظه و یادگیری پرداخته شده است. آمیلوئید بیتا که در اصل به عنوان پروتئین آمیلوئید A β نامیده می‌شود، یکی از مهم‌ترین پپتیدهای نامحلول اصلی مغز بوده که در علوم اعصاب مورد بررسی قرار می‌گیرد. از همان ابتدا، آمیلوئید بیتا به عنوان یک "مالیکول بد" در نظر گرفته شد که باعث ایجاد فرضیه‌ی آبشار بیتا آمیلوئید گردید (۱۹). به دلیل وجود درجه بالایی از ورق بیتا-پلیسه‌شده در مالیکول پپتاید، پپتیدهای کوچک با هم متصل شده و سبب ایجاد آمیلوئید در نسج مأووف می‌گردند (۲۰). در افراد سالم و یا افرادی که دچار جهش ارثی در انزایم‌های تبدیل‌کننده پیش-ساز آمیلوئید شده باشند، پپتاید آمیلوئید ممکن است از سیروم وارد نسج مغز شده و سبب ایجاد آلزایمر گردد. حداقل ۸ نوع پروتئین‌های پلاسما می‌توانند طی مراحل غیرطبیعی سبب تولید پپتاید آمیلوئید شوند (۲۱-۲۳). در افرادی که دچار آلزایمر هستند، ضایعات آمیلوئیدی به یکی از اشکال مثلاً؛ گره‌های نیوروفیبریلاری، پلاک‌های سنایل و یا آمیلوئیدهای عروقی دیده می‌شود (۲۴، ۲۵). دو نوع اخیر ضایعات به دلیل رسوب خارج حجروی آمیلوئید بیتا و نوع نیوروفیبریلاری به دلیل رسوب داخل حجروی آمیلوئید ایجاد می‌شوند (۲۶). اطلاعات جمع-آوری شده طی ۳ الی ۴ سال، نشان می‌دهند که رسوب

نواحی لوکوس سروئوس به مقدار کم می‌گردد. تغییرات فوق منجر به نقص در یادگیری می‌شود. انجام مطالعات بیش‌تر جهت دریافت تأثیرات آمیلوید بیتای در ایجاد بیتای مصنوعی و نیز نقش آمیلوید بیتای در ایجاد آلزایمر نیاز است.

پیشنهادهات

براساس نتایج به‌دست آمده از این تحقیق، پیشنهاد می‌گردد تا بررسی و تحقیق بیش‌تر روی نقش آمیلوید بیتای در ایجاد آلزایمر صورت گیرد. علاوه بر- این، بهتر است روی سایر عوامل ایجاد کننده آلزایمر نیز مطالعات دست اول انجام شوند تا با به‌دست آوردن اطلاعات دقیق، شیوه‌های مناسب جهت وقایه و تداوی این اختلال دریافت گردد. در صورت امکان و دسترسی به نیروی انسانی این مطالعات باید روی افراد دچار آلزایمر صورت گیرند.

یا نواحی مجاور آن، روی این حافظه تأثیر می‌گذارد (۳۶). طی تحقیقات انجام شده توسط سیپوز و همکاران، چنین دریافت شد که قشر انتورنال در ایجاد حافظه فضایی و یادگیری نقش داشته و در صورت ایجاد آسیب در نواحی فوق، سرعت یادگیری کاهش می‌یابد (۱۸).

نتیجه‌گیری

مکانیزمی که توسط آن آمیلوید بیتای سبب ایجاد نقایص رفتاری می‌شود، به‌صورت دقیق مشخص نیست، اما ممکن است که نقایص به‌دلیل ایجاد ضایعات بافتی در هایپوکامپ و ایجاد تغییرات در عملکرد نیوروترانسمترها در نواحی ساب‌کورتیکال ایجاد شوند. چنین دریافت شد که تزریق آمیلوید بیتای- ی مصنوعی سبب ایجاد ضایعات نسجی مشابه به ضایعات نسجی ایجاد شده توسط آمیلوید بیتای درون‌زا، کاهش فعالیت انزایم استیل‌کولین‌ترانسفراز در قشر پیشانی و هایپوکامپ و کاهش انزایم‌های

1. Iadecola C, Gorelick PB. Converging pathogenic mechanisms in vascular and neurodegenerative dementia. *Stroke*. 2003;34(2):335-337 .
2. Saito S, Ihara M. New therapeutic approaches for Alzheimer's disease and cerebral amyloid angiopathy. *Frontiers in aging neuroscience*. 2014;6:290 .
3. Querfurth HW, LaFerla FM. Mechanisms of disease. *N Engl J Med*. 2010;362(4):329-44 .
4. Weller RO, Subash M, Preston SD, Mazanti I, Carare RO. SYMPOSIUM: clearance of A β from the brain in Alzheimer's disease: perivascular drainage of amyloid- β peptides from the brain and its failure in cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease. *Brain Pathol*. 2008;18(2):253-266 .
5. Cai Y, An SS, Kim S. Mutations in presenilin 2 and its implications in Alzheimer's disease and other dementia-associated disorders. *Clin Interv Aging*. 2015;14:1163-1172 .
6. Kelleher III RJ, Shen J. Presenilin-1 mutations and Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(4):629-631 .
7. Bekris LM, Yu CE, Bird TD, Tsuang DW. Genetics of Alzheimer disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2010;23(4):213-227 .
8. Biffi A, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy: a systematic review. *J Clin Neurol*. 2011;7(1):1-9 .
9. Masters CL, Simms G, Weinman NA, Multhaup G, McDonald BL, Beyreuther K. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985;82(12):4245-4249 .
10. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 1984;120(3):885-890 .
11. Thal DR, Rüb U, Orantes M, Braak H. Phases of A β -deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*. 2002;58(12):1791-1800 .
12. Hunter JM, Kwan J, Malek-Ahmadi M, Maarouf CL, Kokjohn TA, Belden C, Sabbagh MN, Beach TG, Roher AE. Morphological and pathological evolution of the brain microcirculation in aging and Alzheimer's disease. *PloS one*. 2012;7(5):e36893 .
13. O'Brien RJ, Wong PC. Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease. *Annu Rev Neurosci*. 2011;34(1):185-204 .
14. Regland B, Gottfries CG. The role of amyloid β -protein in Alzheimer's disease. *Lancet*. 1992;340(8817):467-469 .
15. Whitson JS, Glabe CG, Shintani E, Abcar A, Cotman CW. β -Amyloid protein promotes neuritic branching in hippocampal cultures. *Neurosci Lett*. 1990;110(3):319-324 .
16. Chen SY, Wright JW, Barnes CD. The neurochemical and behavioral effects of β -amyloid peptide (25–35). *Brain Res*. 1996;720(1-2):54-60. Vol. 720, RESEARCH ELSEVIER Brain Research .
17. Nitta A, Itoh A, Hasegawa T, Nabeshima T. β -Amyloid protein-induced Alzheimer's disease animal model. *Neurosci Lett*. 1994;170(1):63-66. Vol. 170, Neuroscience Letters .
18. Sipos E, Kurunczi A, Kasza A, Horváth J, Felszeghy K, Laroche S, Toldi J, Parducz A, Penke B, Penke Z. β -Amyloid pathology in the entorhinal cortex of rats induces memory deficits: Implications for Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 2007;147(1):28-36 .
19. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*. 1992;256(5054):184-185 .
20. Glenner GG, Eanes ED, Bladen HA, Linke RP, Termine JD. β -pleated sheet fibrils a comparison of native amyloid with synthetic protein fibrils. *J Histochem Cytochem*. 1974;22(12):1141-1158 .
21. Westermark P, Wernstedt C, Wilander E, Hayden DW, O'Brien TD, Johnson KH. Amyloid fibrils in human insulinoma and islets of Langerhans of the diabetic cat are derived from a neuropeptide-like protein also present in normal islet cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1987;84(11):3881-3885 .
22. Glenner GG, Ein D, Eanes ED, Bladen HA, Terry W, Page DL. Creation of " amyloid" fibrils from Bence Jones proteins in vitro. *Science*. 1971;174(4010):712-714 .
23. Ghiso J, Jenson O, Frangione B. Amyloid fibrils in hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis of Icelandic type is a variant of

- gamma-trace basic protein (cystatin C). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986;83(9):2974-2978 .
24. Masters CL, Multhaup G, Simms G, Pottgiesser J, Martins RN, Beyreuther K. Neuronal origin of a cerebral amyloid: neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease contain the same protein as the amyloid of plaque cores and blood vessels. *EMBO J*. 1985;4(11):2757-2763 .
 25. Tomlinson BE, Corsellis JA, Adams JH, Duchen LW. *Greenfield's neuropathology*. Edward Arnold, London. 1984;951:1025 .
 26. Selkoe DJ. Altered structural proteins in plaques and tangles: what do they tell us about the biology of Alzheimer's disease?. *Neurobiol Aging*. 1986;7(6):425-432 .
 27. Pardridge WM, Vinters HV, Yang J, Eisenberg J, Choi TB, Tourtellotte WW, Huebner V, Shively JE. Amyloid angiopathy of Alzheimer's disease: Amino acid composition and partial sequence of a 4,200-dalton peptide isolated from cortical microvessels. *J Neurochem*. 1987;49(5):1394-1401 .
 28. Dorman WA, Kang DE, McCampbell A, Kang EE. Bilateral injections of β A (25-35)+ IBO into the hippocampus disrupts acquisition of spatial learning in the rat. *Neuroreport*. 1993;5(2):165-168 .
 29. Winkler J, Connor DJ, Frautschy SA, Behl C, Waite JJ, Cole GM, Thal LJ. Lack of long-term effects after β -amyloid protein injections in rat brain. *Neurobiol Aging*. 1994;15(5):601-607 .
 30. Chen SY, Harding JW, Barnes CD. Neuropathology of synthetic β -amyloid peptide analogs in vivo. *Brain Res*. 1996;715(1-2):44-50 .
 31. Mumby DG. Perspectives on object-recognition memory following hippocampal damage: lessons from studies in rats. *Behav Brain Res*. 2001;127(1-2):159-181 .
 32. Squire LR, Stark CE, Clark RE. The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci*. 2004;27(1):279-306 .
 33. Galani R, Weiss I, Cassel JC, Kelche C. Spatial memory, habituation, and reactions to spatial and nonspatial changes in rats with selective lesions of the hippocampus, the entorhinal cortex or the subiculum. *Behav Brain Res*. 1998;(1-2):1-12 .
 34. Mumby DG, Pinel JP. Rhinal cortex lesions and object recognition in rats. *Behav Neurosci*. 1994;108(1):11-18 .
 35. Parron C, Poucet B, Save E. Entorhinal cortex lesions impair the use of distal but not proximal landmarks during place navigation in the rat. *Behav Brain Res*. 2004;154(2):345-352 .
 36. Aggleton JP, Vann SD, Oswald CJ, Good M. Identifying cortical inputs to the rat hippocampus that subserve allocentric spatial processes: a simple problem with a complex answer. *Hippocampus*. 2000;10(4):466-474 .