

EUROASIA

Matematik, Mühendislik, Doğa ve Tıp Bilimleri Dergisi
Journal of Mathematics, Engineering, Natural & Medical Science

Derleme Article

e-ISSN: 2667-6702

<https://doi.org/10.5281/zenodo.15055278>**Köpeklerde Beyin Yaşlanması**

Berfu ELİBOL ¹, Fikret Kürşat AYDEMİR ² Abuzer ACAR ³

¹ Afyon Kocatepe University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Veterinary Internal Medicine, Afyonkarahisar

² Afyon Kocatepe University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Veterinary Internal Medicine, Afyonkarahisar

³ Afyon Kocatepe University, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Veterinary Internal Medicine, Afyonkarahisar

Corresponding Author Email: abuzeracar@hotmail.com

Makale Tarihiçesi

Geliş: 02.01.2025

Kabul: 12.02.2025

Anahtar Kelimeler

Yaşlanma

Beyin

Köpek

Nöron

Nörojeniz

Özet: Yaşlanan köpekler ve insanlar beyin değişiklikleri açısından birçok benzerlik gösterirken, bazı önemli farklılıklar da göstermektedir. Çeşitli araştırma grupları, çeşitli yaşlanma teorilerini test etmek ve faydalı olacak tedavi yöntemleri geliştirmek için yaşlanan köpeklerle çalışmaktadır. Yaşlı köpekler doğal olarak bilişsel gerilemeyle bağlantılı olabilecek çeşitli nöropatoloji türlerini biriktirir. Manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarına göre ventriküler hacimdeki artışla birlikte yaşla birlikte önemli kortikal atrofi meydana gelir. Yaşlı köpeklerin hipokampusunda nöron kaybı ve nörojeniz azalması, öğrenme ve hafıza için kritik bir alandır. Köpeklerde yaşla birlikte proteinlerde, DNA/RNA'da ve lipitlerde oksidatif hasar meydana gelmektedir. Yaşlı köpek beyninde daha az araştırılmış olmasına rağmen, yaşla birlikte gözlenen nöron kaybı ve serebrovasküler patoloji, insan beyninin yaşlanmasına benzerdir ve bilişsel gerilemeyle de bağlantılı olabilir.

Brain Aging in Dogs**Article Info**

Received: 02.01.2025

Accepted: 12.02.2025

Keywords

Aging

Brain

Dog

Neuron

Neurogenesis

Abstract: Aging in both dogs and humans reveals numerous parallels regarding alterations in brain structure, alongside notable distinctions. Various research teams have been investigating aging dogs to evaluate different aging theories and to create therapeutics that could prove advantageous. Older dogs tend to develop multiple forms of neuropathology that may correlate with cognitive deterioration. Magnetic resonance imaging studies indicate that significant cortical atrophy accompanies aging, along with an increase in ventricular volume. Additionally, there is a loss of neurons and a decrease in neurogenesis within the hippocampus of older dogs, a region essential for effective learning and memory. With advancing age, oxidative damage to proteins, DNA/RNA, and lipids is observed in dogs. While the aged canine brain has not been as extensively studied, the neuron loss and cerebrovascular issues that arise with age bear resemblance to the aging process in the human brain and may also be associated with cognitive decline.

1. Giriş

Köpeklerde artan yaşla birlikte çeşitli davranışsal ve bilişsel işlev değişiklikleri gelişmektedir. Yaşlı köpeklerin beyinleri üzerinde yapılan çalışmalarda, ortaya çıkan değişiklikler için altta yatan birkaç olası nörobiyolojik mekanizma önerilmektedir. Bunlar arasında beyinde atrofi, nöron kaybı, beta-amiloid birikimi, mitokondriyal işlev bozukluğu ve bunun sonucunda gelişen oksidatif hasar birikimi yer almaktadır (Cotman ve Head, 2008; Head, 2000, 2011, 2013; Bosch ve ark., 2012; Schütt ve ark., 2016). Bu nöropatolojilerin çoğu köpeklerde yaşla birlikte artar ve bilişsel gerilemenin derecesiyle ilişkilidir. Köpeklerdeki beyin yaşlanması, insanlardaki beyin yaşlanmasıyla önemli ölçüde örtüşen süreçleri içermektedir. Bu nedenle köpeklerin, insanlarda sağlıklı yaşlanmaya katkı sağlayacak girişimlerin test edilmesi için yararlı bir model oldukları düşünülmektedir (Nichol ve Head, 2017). Bu çalışmada köpeklerde beyinde yaşla birlikte ortaya çıkan yapısal ve fonksiyonel değişiklikler ile ortaya çıkardığı sonuçların incelendiği çalışmalar derlenmiştir.

2. Beyindeki yapısal değişiklikler ve nöron kaybı

İnsanlarda yaşlanmanın önemli bir özelliği, özellikle Alzheimer hastalığında belirgin olan progresif beyin atrofisidir. Manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları, beyin yapısındaki değişiklikleri in vivo olarak yansıtan sonuçlar sağlamaktadır. Hem generalize kortikal atrofi hem de ventriküler genişleme yaşlı hayvanlarda gözlemlenebilir bulgulardır. Bununla birlikte çeşitli bilişsel işlevlerin yaşlanma sürecinden farklı etkilenmesinde olduğu gibi, manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları da tüm beyin bölgelerinin aynı oranda atrofiye uğramadığını göstermektedir (Su ve ark., 1998; Gonzalez-Soriano ve ark., 2001; Kimotsuki ve ark., 2005).

Beagle ırkı köpeklerde prefrontal korteksin doku hacmindeki kayıplar yaklaşık 8-11 yaşlarında meydana gelmektedir. Bu durum, daha büyük ırkların daha kısa yaşam sürelerine sahip olma eğilimi nedeniyle çeşitli ırklarda farklılık gösterebilir. Beagle ırkı köpeklerde hipokampus bölgesi 11 yaşından sonra atrofiye uğramaktadır (Tapp ve ark., 2004). Demans hastalarında biliş ve frontal korteks hacmi arasındaki paralel korelasyonlar ile tutarlı olarak, köpeklerdeki prefrontal korteks atrofiside de bozulmuş bilişsel işlevlerle ilişkilendirilmektedir (Ezekiel ve ark., 2004; Du ve ark., 2006; Rofina ve ark. 2006).

Nöron sayısı ve yoğunluğundaki değişiklikler insan beyninin normal yaşlanma sürecinde gözlemlenen bir değişikliktir. Bu değişiklikler alzheimer hastalığında daha çok ortaya çıkmaktadır (Bobinski ve ark., 1997; Simic ve ark., 1997; West ve ark., 2000). Genç köpekler ile yaşlı köpeklerin karşılaştırıldığı bir çalışmada yaşlı köpeklerde hipokampusun hilus bölgesinde seçici nöron kaybının gözlemlendiği ortaya konulmuştur. Aynı çalışmada hilus bölgesindeki nöron sayısı bilişsel işlevlerle ilişkilendirilmiş ve daha yüksek nöron sayılarının görsel ayırım fonksiyonunda daha az hata ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Siwak-Tapp ve ark., 2008). Hipokampus bölgesindeki nöron kayıplarının nedeninin nörogenez sürecinin yavaş olabileceği öne sürülmektedir. Yaşlı köpeklerde nörogenez %90-95 gibi yüksek oranlarda azalmaktadır. Bununla birlikte yeni nöronların daha az olması öğrenme ve hafıza fonksiyonlarında hatalara neden olmaktadır. Bu nedenle nörogenez ve yaş arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir (Hwang ve ark., 2007; Siwak-Tapp ve ark., 2007). Yaşlı köpeklerdeki hassas beyin bölgelerinde yer alan nöronların kaybı ve kortikal atrofi, moleküler yolların aşağı ve yukarı yönlü regülasyonlarıyla ilişkili nörodejeneratif süreçlerden ileri gelmektedir (Swanson ve ark., 2007).

3. Plak ve Beta Amiloid Birikimi

Plaklar, daha uzun amiloid öncü proteininin 40-42 aminoasit uzunluğunda bir bölünme ürünü olan beta amiloid peptidini içeren hücre dışı birikintilerdir (Selkoe, 1994). Beta amiloid birikimi difüz ve nöritik plaklar gibi farklı plak tiplerinde meydana gelebileceği gibi sinapslar

için özellikle toksik olan oligomerler adı verilen yapılar da oluşturabilir (Walsh ve ark., 2002; Haass ve Selkoe, 2007; Selkoe, 2008). Yaşlı köpek modellerinin insan yaşlanması ve alzheimer hastalığının anlaşılmasında model olarak kullanılmasının bir diğer nedeni de yaşlı köpeklerdeki beta-amiloid dizisinin insanlardakiyle aynı olmasıdır (Nichol ve Head, 2017). Köpeklerde en erken beta-amiloid birikimi prefrontal kortekste, bu bölgeyi takiben ise temporal ve oksipital kortekste gerçekleşmektedir. Korteksteki beta-amiloid birikimlerinin yaşa bağlı olgunlaşması birkaç fazda tanımlanmaktadır. Beta-amiloid plak birikimlerinin derecesi bilişsel eksikliklerin şiddetiyle bağlantılıdır (Cummings ve ark., 1996; Head ve ark. 1998; Colle ve ark., 2000; Rofina ve ark., 2006). Buna karşın beta-amiloid ile kognitif disfonksiyon arasında korelasyon olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Chambers ve ark., 2011; Ozawa ve ark., 2016). Beta-amiloid birikiminin kapsamı ile bilişsel fonksiyonlar arasında bağlantı olduğunu gösteren çalışmalar, birikimin yerinin de önemli olduğunu göstermektedir. Örneğin, yönetici fonksiyon bozukluğuna işaret eden ters öğrenme eksiklikleri olan köpekler, prefrontal kortekste daha kapsamlı beta-amiloid birikimi gösterme eğilimindedir. Bunun aksine, zayıf boyut ayrımı öğrenme yeteneği, entorinal kortekste fazla miktarda beta-amiloid ile ilişkilidir (Cummings ve ark., 1996; Head ve ark., 1998). Çözünebilir beta-amiloid, köpeklerin beyin-omurilik sıvısında ölçülebilir. Bu durum beta-amiloidi yaşlanma ve bilişsel girişim çalışmalarında yararlı bir belirteç haline getirir. Beyin-omurilik sıvısındaki beta-amiloid 42/beta-amiloid 40 oranı, beyinde biyokimyasal olarak ölçülen beta-amiloidin iyi bir göstergesidir ve yaşla doğrusal olarak azalır (Head ve ark., 2010; Sarasa ve ark., 2013).

4. Vasküler Nöropatoloji

Hem normal insan beyninin yaşlanmasında hem de özellikle alzheimer hastalığında sık görülen bir patoloji, serebral amiloid anjiyopatinin varlığıdır. Bu durum, serebral damar duvarlarında beta-amiloid birikimi olarak tanımlanır (Attems ve ark., 2005; Herzig ve ark., 2006). Yaşlı köpekler, perivasküler anormallikler de içeren vasküler patolojilere karşı duyarlıdır. Serebral amiloid anjiyopati yaşlı köpeklerde sık görülmektedir. Yaşlanma sürecindeki köpeklerin beyinlerinde serebral amiloid birikiminin sonuçları arasında kan-beyin bariyer fonksiyonu ve damar fonksiyonlarında bozulma yer almaktadır (Prior ve ark., 1996; Nichol ve Head, 2017). Damarsal fonksiyon bozukluğu ve kan-beyin bariyer bozuklukları mikrohemorajilere yol açabilmektedir (Deane ve Zlokovic, 2007). Köpek beynindeki serebral amiloid anjiyopati dağılımı, özellikle oksipital kortekste hassaslık olmak üzere insankardaki durumla benzerlik göstermektedir. Serebral amiloid anjiyopati yaşla birlikte artış gösterse de bilişsel fonksiyonlarla ilişkilendirilmemektedir. Bu nedenle yaşlı köpeklerde bilişsel gerilemeye katkı sağlamaz ancak serebrovasküler anormallikler gelişmesine neden olabilen bir durumdur (Attems ve ark., 2005; Ozawa ve ark., 2016).

5. Oksidatif Hasar ve Mitokondriyal Disfonksiyon

Köpeklerde beyin yaşlanmasında oksidatif hasar ve mitokondriyal disfonksiyonun potansiyel rolü hakkında birkaç derleme bulunmaktadır (Cotman ve ark., 2002; Dowling ve Head, 2012). Yaşlanma süreci sırasında serbest radikallerin üretimi hasarlı proteinlere, lipitlere ve nükleotidlere yol açarak nöronal disfonksiyon ve dejenerasyona neden olabilmektedir. Yaşlanma sürecindeki köpek beyninde karbonil grupları birikir. Karbonil grupları, proteinlere yönelik olan oksidatif hasarın bir ölçüsü olarak değerlendirilir. Endojen antioksidanların aktivitesi serbest radikallerin üretimini dengeler. Buna karşın, koruyucu mekanizmalardan birkaçı yaşla birlikte azalır. Karbonil grupları, glutamin sentaz ve süperoksit dismutaz da dahil olmak üzere, azalmış endojen antioksidan enzim aktivitesi ve protein seviyeleriyle ilişkilidir (Head ve ark., 2002; Skoumalova ve ark., 2003; Hwang ve ark., 2008). Lipofusin, lipofusin benzeri pigmentler ve malondialdehit dahil olmak üzere lipid peroksidasyonunun son ürünleri köpek beyninde yaşla birlikte artar. Yaşlı köpeklerin beyninde DNA ve RNA'ya yönelik oksidatif

hasarın arttığına dair bildirimler bulunmaktadır (Nichol ve Head, 2017). Yaşla birlikte köpeklerde oksidatif hasarın artmasının sonuçları arasında bilişsel fonksiyonlarda eksikliklere yol açan nöronal fonksiyonların bozulması yer almaktadır. Yaşlı köpeklerde, daha yüksek oksidatif son ürün seviyeleri daha ciddi davranış değişiklikleriyle ilişkilendirilir (Rofina ve ark., 2006; Skoumalova, 2003). Beagle ırkı köpeklerde yapılan bir çalışmada yaşlanan hayvanlarda daha yüksek protein oksidatif hasarı ve daha düşük antioksidan kapasitesi, zayıf prefrontal bağımlı öğrenme ve mekansal öğrenme ile ilişkilendirilmiştir (Opii ve ark., 2008). Mitokondriler, proteinlere, lipitlere ve DNA/RNA'ya zarar veren serbest radikallerin kaynağı olarak oksidatif hasara katkıda bulunur. Genç köpeklerden izole edilen mitokondriler, yaşlı köpeklerde izole edilen mitokondrilere kıyasla daha düşük seviyelerde reaktif oksijen türü üretimine sahiptir (Head ve ark., 2009).

6. Yangı

Yaşlı ve alzheimer hastalığına sahip insanların beyindeki nöroinflamasyon, bilişsel gerilemenin şiddetlenmesine yol açmasının yanı sıra potansiyel olarak demansa neden olan diğer nöropatolojik olaylara aracılık edebilir (Heneka ve ark., 2015; Wilcock, 2013). İnsan beyindeki nöroinflamasyon kadar iyi ortaya karakterize edilmemiş olsa da, yaşlı köpek beyinlerindeki nöroinflamasyonu gösteren küçük çaplı çalışmalar bulunmaktadır. 15 yaşlı köpeğin prefrontal korteksindeki sitokinlerin genç köpekler ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, yaşlı köpeklerdeki proinflamatuvar sitokinlerin daha düşük seviyelerde olduğu ancak bu düşüklüğün bilişsel işlev bozukluğuyla ilişkili olmadığı gösterilmiştir (Schütt ve ark., 2016). Glial aktivasyon ölçümleri kullanıldığı başka bir çalışmada ise köpek kognitif disfonksiyonuyla daha ilişkili sonuçlar elde edilmiştir (Ozawa ve ark., 2016). Yangının varsayımsal bir ölçütü olan astrositoz seviyesi de köpeklerde bilişsel eksiklikler ile ilişkilidir (Pugliese ve ark., 2006).

7. Beyaz Madde Patolojileri

Beyaz madde dejenerasyonu insanlarda bilişsel gerilemeye katkıda bulunabilmektedir (Bartzokis, 2004; Gold ve ark., 2012). Köpeklerde yaşlanma sürecinin bir fonksiyonu olarak miyelin protein seviyeleri üzerine yapılan bir çalışmada, prefrontal miyelin proteini kaybının serebral amiloid anjiyopatide bir miktar beta-amiloid birikimi ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir (Chambers ve ark., 2012). Başka bir çalışmada ise yaşlı köpek beyinlerinde ubikitin etiketlemesinin kapsamı köpeklerin kognitif disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu durumun sinapsta veya miyelinde protein homeostazındaki başarısızlıkları yansıttığı düşünülmektedir (Ozawa ve ark., 2016).

8. Sonuç

Yaşlanan köpeklerde bilişsel işlev bozukluğunun altında yatan nörodejeneratif mekanizmaların belirlenmesi, gelecek dönemlerdeki girişim çalışmaları için yeni hedefler sağlayacaktır. Egzersiz ve antioksidan diyetlerin köpeklerde nöroenezin artmasına ve bilişsel işlevin gelişmesine yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle bu tedaviler, yaşam tarzı değişikliklerini, diyet değişikliklerini, beta-amiloidin aşularla uzaklaştırılmasını veya farmakolojik manipülasyonları içerebilir. Köpeklerde beyin yaşlanması ile ilgili eksik bilgiler giderildikçe, yaşlanmadaki vasküler faktörler ve inflamasyonun rolü hakkında daha fazla bilgi sahibi olunabilir. Bu durum da değiştirilebilir ve bilişsel faydalar sağlayabilir.

Yazarların Katkı Beyanı

Yazarlar makaleye eşit katkıda bulduklarını, makalenin yayına hazır son halini gördüklerini/okuduklarını ve onayladıklarını beyan ederler.

Çıkar Çatışması Beyanı

Tüm yazarlar, bu çalışma için herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedir.

Kaynaklar

- Attens, J., Jellinger, K. A., Lintner, F., 2005. Alzheimer's disease pathology influences severity and topographical distribution of cerebral amyloid angiopathy. *Acta neuropathologica*, 110: 222-231.
- Bartzokis, G., 2004. Age-related myelin breakdown: a developmental model of cognitive decline and Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 25(1): 5-18.
- Bobinski, M., Wegiel, J., Tarnawski, M., Bobinski, M., Reisberg, B., De Leon, M. J., Miller, D.C., Wisniewski, H. M., 1997. Relationships between regional neuronal loss and neurofibrillary changes in the hippocampal formation and duration and severity of Alzheimer disease. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 56(4), 414-420.
- Bosch, M., Pugliese, M., Gimeno-Bayon, J., Jose Rodriguez, M., Mahy, N., 2012. Dogs with cognitive dysfunction syndrome: a natural model of Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 9(3): 298-314.
- Chambers, J. K., Mutsuga, M., Uchida, K., Nakayama, H., 2011. Characterization of A β pN3 deposition in the brains of dogs of various ages and other animal species. *Amyloid*, 18(2): 63-71.
- Chambers, J. K., Uchida, K., Nakayama, H., 2012. White matter myelin loss in the brains of aged dogs. *Experimental Gerontology*, 47(3): 263-269.
- Colle, M. A., Hauw, J. J., Crespeau, F., Uchihara, T., Akiyama, H., Checler, F., Pageat, P., Duykaerts, C., 2000. Vascular and parenchymal A β deposition in the aging dog: correlation with behavior. *Neurobiology of aging*, 21(5): 695-704.
- Cotman, C. W., Head, E., Muggenburg, B. A., Zicker, S., Milgram, N. W., 2002. Brain aging in the canine: a diet enriched in antioxidants reduces cognitive dysfunction. *Neurobiology of aging*, 23(5): 809-818.
- Cummings, B. J., Head, E., Afagh, A. J., Milgram, N. W., Cotman, C. W., 1996. β -amyloid accumulation correlates with cognitive dysfunction in the aged canine. *Neurobiology of learning and memory*, 66(1): 11-23.
- Deane, R., Zlokovic, B. V., 2007. Role of the blood-brain barrier in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 4(2): 191-197.
- Dowling, A. L., Head, E., 2012. Antioxidants in the canine model of human aging. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1822(5): 685-689.
- Du, A. T., Schuff, N., Chao, L. L., Kornak, J., Jagust, W. J., Kramer, J. H., Reed, B.R., Miller, B.L., Norman, D., Chui, H.C., Weiner, M. W., 2006. Age effects on atrophy rates of entorhinal cortex and hippocampus. *Neurobiology of aging*, 27(5): 733-740.
- Ezekiel, F., Chao, L., Kornak, J., Du, A. T., Cardenas, V., Truran, D., Jagust, W., Chui, H., Miller, B., Yaffe, K., Schuff, N., Weiner, M., 2004. Comparisons between global and focal brain atrophy rates in normal aging and Alzheimer disease: boundary shift integral versus tracing of the entorhinal cortex and hippocampus. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 18(4): 196-201.
- Gold, B. T., Johnson, N. F., Powell, D. K., Smith, C. D., 2012. White matter integrity and vulnerability to Alzheimer's disease: preliminary findings and future directions. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1822(3): 416-422.

- González-Soriano, J., García, P. M., Contreras-Rodriguez, J., Martínez-Sainz, P., Rodríguez-Veiga, E., 2001. Age-related changes in the ventricular system of the dog brain. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*, 183(3): 283-291.
- Haass, C., Selkoe, D. J., 2007. Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid β -peptide. *Nature reviews Molecular cell biology*, 8(2): 101-112.
- Head, E., 2013. A canine model of human aging and Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1832(9): 1384-1389.
- Head, E., 2011. Neurobiology of the aging dog. *Age*, 33(3): 485-496.
- Head, E., Callahan, H., Muggenburg, B. A., Cotman, C. W., Milgram, N. W., 1998. Visual-discrimination learning ability and β -amyloid accumulation in the dog. *Neurobiology of aging*, 19(5): 415-425.
- Head, E., McCleary, R., Hahn, F. F., Milgram, N. W., Cotman, C. W., 2000. Region-specific age at onset of β -amyloid in dogs. *Neurobiology of aging*, 21(1): 89-96.
- Head, E., Nukala, V. N., Fenoglio, K. A., Muggenburg, B. A., Cotman, C. W., Sullivan, P. G., 2009. Effects of age, dietary, and behavioral enrichment on brain mitochondria in a canine model of human aging. *Experimental neurology*, 220(1): 171-176.
- Head, E., Pop, V., Sarsoza, F., Kaye, R., Beckett, T. L., Studzinski, C. M., Tomic, J.L., Glabe, C.G., Murphy, M. P., 2010. Amyloid- β peptide and oligomers in the brain and cerebrospinal fluid of aged canines. *Journal of Alzheimer's Disease*, 20(2): 637-646.
- Heneka, M. T., Carson, M. J., El Khoury, J., Landreth, G. E., Brosseron, F., Feinstein, D. L., Jacobs, A.H., Wyss-Coray, T., Vitorica, J., Ransohoff, R.M., Herrup, K., Frautschy, S.A., Finsen, B., Brown, G.C., Verkratsky, A., Yamanaka, K., Koistinaho, J., Latz, E., Halle, A., Petzold, G.C., Town, T., Morgan, D., Shinohara, M.L., Perry, V.H., Holmes, C., Bazan, N.G., Brooks, D.J., Hunot, S., Joseph, B., Deigendesch, N., Garaschuk, O., Boddeke, E., Dinarello, C.A., Breitner, J.C., Cole, G.M., Golenbock, D.T., Kummer, M. P., 2015. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 14(4): 388-405.
- Herzig, M. C., Van Nostrand, W. E., Jucker, M., 2006. Mechanism of cerebral β -amyloid angiopathy: murine and cellular models. *Brain pathology*, 16(1): 40-54.
- Hwang, I. K., Yoon, Y. S., Yoo, K. Y., Li, H., Choi, J. H., Kim, D. W., Yi, S.S., Seong, J.K., Lee, I.S., Won, M. H., 2008. Differences in lipid peroxidation and Cu, Zn-superoxide dismutase in the hippocampal CA1 region between adult and aged dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, 70(3): 273-277.
- Kimotsuki, T., Nagaoka, T., Yasuda, M., Tamahara, S., Matsuki, N., Ono, K., 2005. Changes of magnetic resonance imaging on the brain in beagle dogs with aging. *Journal of veterinary medical science*, 67(10): 961-967.
- Nichol, J., Head, E., 2017. Brain Aging in the Dog. In: G. Landsberg, A. Mad'ari, N. Zilka (Eds), *Canine and Feline Dementia Molecular Basis, Diagnostics and Therapy*, Springer International Publishing, Switzerland, pp. 93-102.
- Opii, W. O., Joshi, G., Head, E., Milgram, N. W., Muggenburg, B. A., Klein, J. B., Pierce, W.M., Cotman, C.W., Butterfield, D. A., 2008. Proteomic identification of brain proteins in the canine model of human aging following a long-term treatment with antioxidants and a program of behavioral enrichment: relevance to Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 29(1): 51-70.

- Ozawa, M., Chambers, J. K., Uchida, K., Nakayama, H., 2016. The relation between canine cognitive dysfunction and age-related brain lesions. *Journal of Veterinary Medical Science*, 78(6): 997-1006.
- Prior, R., D'Urso, D., Frank, R., Prikulis, I., Pavlakovic, G., 1996. Loss of vessel wall viability in cerebral amyloid angiopathy. *Neuroreport*, 7(2): 562-564.
- Pugliese, M., Geloso, M. C., Carrasco, J. L., Mascort, J., Michetti, F., Mahy, N., 2006. Canine cognitive deficit correlates with diffuse plaque maturation and S100 β (-) astrocytosis but not with insulin cerebrospinal fluid level. *Acta neuropathologica*, 111: 519-528.
- Rofina, J. E., Van Ederen, A. M., Toussaint, M. J. M., Secreve, M., Van Der Spek, A., Van Der Meer, I., van Eerdenburg, F.J.C.M., Gruys, E., 2006. Cognitive disturbances in old dogs suffering from the canine counterpart of Alzheimer's disease. *Brain research*, 1069(1): 216-226.
- Sarasa, L., Allué, J. A., Pesini, P., González-Martínez, Á., Sarasa, M., 2013. Identification of β -amyloid species in canine cerebrospinal fluid by mass spectrometry. *Neurobiology of aging*, 34(9): 2125-2132.
- Schütt, T., Helboe, L., Pedersen, L. Ø., Waldemar, G., Berendt, M., Pedersen, J. T., 2016. Dogs with cognitive dysfunction as a spontaneous model for early Alzheimer's disease: a translational study of neuropathological and inflammatory markers. *Journal of Alzheimer's Disease*, 52(2): 433-449.
- Selkoe, D. J., 1994. Normal and abnormal biology of the β -amyloid precursor protein. *Annual review of neuroscience*, 17(1): 489-517.
- Selkoe, D. J., 2008. Soluble oligomers of the amyloid β -protein impair synaptic plasticity and behavior. *Behavioural brain research*, 192(1): 106-113.
- Šimić, G., Kostović, I., Winblad, B., Bogdanović, N., 1997. Volume and number of neurons of the human hippocampal formation in normal aging and Alzheimer's disease. *Journal of Comparative Neurology*, 379(4): 482-494.
- Siwak-Tapp, C. T., Head, E., Muggenburg, B. A., Milgram, N. W., Cotman, C. W., 2008. Region specific neuron loss in the aged canine hippocampus is reduced by enrichment. *Neurobiology of aging*, 29(1): 39-50.
- Siwak-Tapp, C. T., Head, E., Muggenburg, B. A., Milgram, N. W., Cotman, C. W., 2007. Neurogenesis decreases with age in the canine hippocampus and correlates with cognitive function. *Neurobiology of learning and memory*, 88(2): 249-259.
- Skoumalova, A., Rofina, J., Schwippelova, Z., Gruys, E., Wilhelm, J., 2003. The role of free radicals in canine counterpart of senile dementia of the Alzheimer type. *Experimental gerontology*, 38(6): 711-719.
- Su, M. Y., Head, E., Brooks, W. M., Wang, Z., Muggenburg, B. A., Adam, G. E., Sutherland, R., Cotman, C.W., Nalcioglu, O., 1998. Magnetic resonance imaging of anatomic and vascular characteristics in a canine model of human aging. *Neurobiology of aging*, 19(5): 479-485.
- Swanson, K. S., Vester, B. M., Apanavicius, C. J., Kirby, N. A., Schook, L. B., 2009. Implications of age and diet on canine cerebral cortex transcription. *Neurobiology of aging*, 30(8): 1314-1326.

- Walsh, D. M., Klyubin, I., Fadeeva, J. V., Rowan, M. J., Selkoe, D. J., 2002. Amyloid- β oligomers: their production, toxicity and therapeutic inhibition. *Biochemical Society Transactions*, 30(4): 552-557.
- West, M. J., Kawas, C. H., Martin, L. J., Troncoso, J. C., 2000. The CA1 region of the human hippocampus is a hot spot in Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 908(1): 255-259.
- Wilcock, D. M., 2014. Neuroinflammatory phenotypes and their roles in Alzheimer's disease. *Neurodegenerative diseases*, 13(2-3): 183-185.