



Sveučilište u Zagrebu
Medicinski fakultet

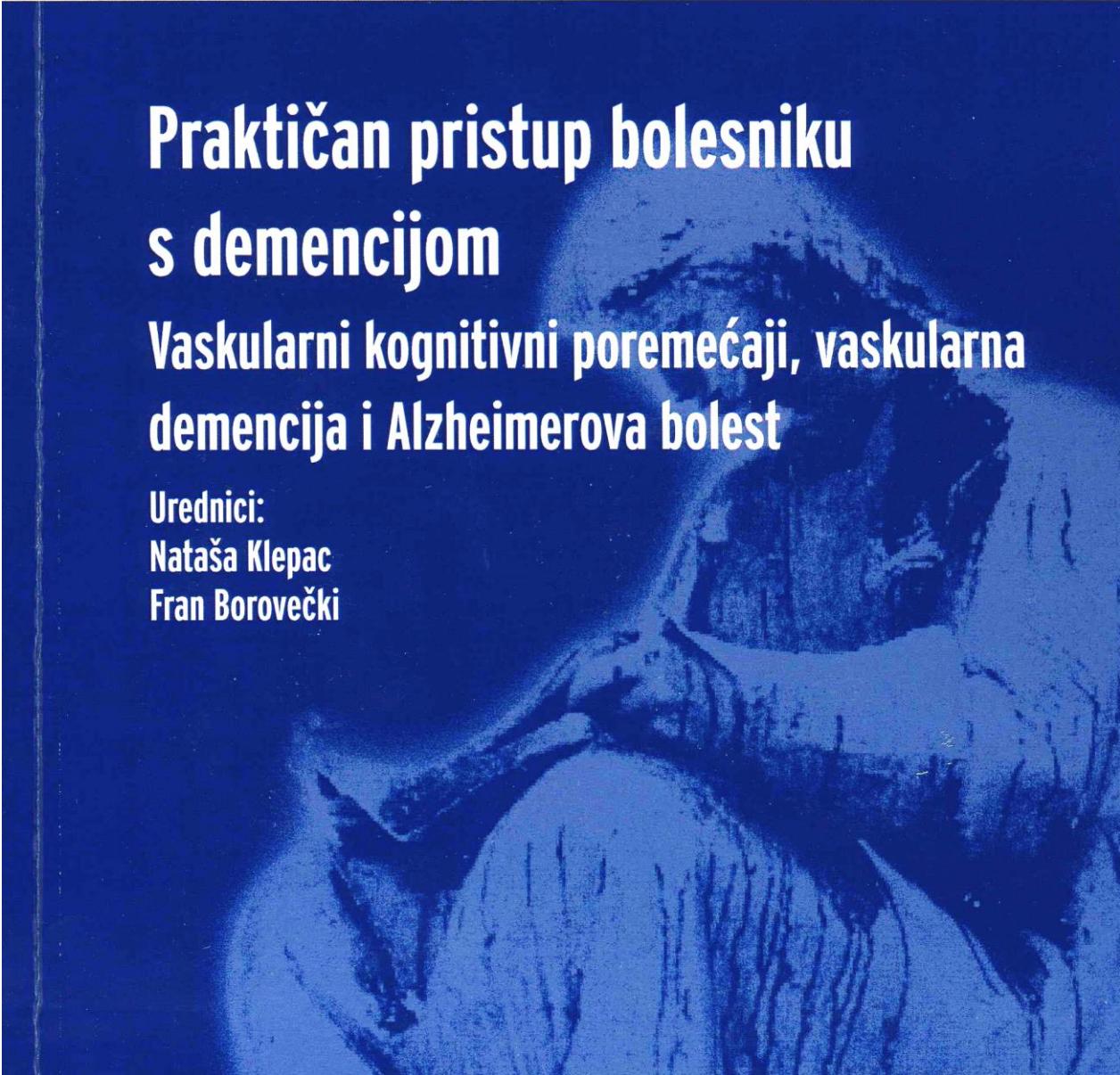
Priručnici stalnog medicinskog usavršavanja

Poslijediplomski tečaj I. kategorije

Praktičan pristup bolesniku s demencijom

Vaskularni kognitivni poremećaji, vaskularna demencija i Alzheimerova bolest

Urednici:
Nataša Klepac
Fran Borovečki



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU – MEDICINSKI FAKULTET
Centar za palijativnu medicinu, medicinsku etiku i komunikacije vještine
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i KBC-a Zagreb
Referentni centar Ministarstva zdravljia za kognitivnu neurologiju i neurofiziologiju
Hrvatsko društvo za Alzheimerovu bolesti i psihijatriju starije životne dobi

Poslijediplomski tečaj stavnog medicinskog usavršavanja
I. kategorije

Praktičan pristup bolesniku s demencijom

Vaskularni kognitivni poremećaji, vaskularna
demencija i Alzheimerova bolest

Voditelji:

*Doc. dr. sc. Nataša Klepac
Prof. dr. sc. Fran Borovečki*



Zagreb, 2017.

Neurovaskularna jedinica, mikrokrvarenja, limfatički i glimfatički sustav kao ishodišta za nastanak moždanog udara, Alzheimerove bolesti, autoimunog encefalitisa i multiple skleroze

Goran Šimić, Mirjana Babić Leko

Uloga neurovaskularne jedinice i mikrokrvarenja u nastanku moždanog udara i Alzheimerove bolesti

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, poslije ishemične bolesti srca (koja je uzrokovala smrt 8.76 milijuna ljudi umrlih 2015. godine), moždani udar (MU) je drugi najvažniji uzrok smrti (6.24 milijuna ljudi umrlih 2015. godine), a Alzheimerova bolest je na sedmom mjestu, odmah iza dijabetesa (1.59) s 1.54 milijuna (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>). Pri tome su MU i Alzheimerova bolest (AB) dodatno daleko najčešći uzroci trajne onesposobljenosti odraslih ljudi (<https://www.cdc.gov/stroke/>).

U većini slučajeva je temeljni mehanizam nastanka MU ishemijski (najčešće trombotički, katkad embolijski, a rijetko uslijed sistemske hipoperfuzije), dok je u oko petine slučajeva hemoragijski (najčešće se radi o unutarmoždanom krvarenju, a samo katkad o subarahnoidalnom). Posljedica svih tih promjena je prestanak ili smanjena opskrba krvlju različitih područja mozga, a svaki od navedenih mehanizama, kao i njihove kombinacije, u ovisnosti od zahvaćenog segmenta krvne žile i lokalizacije oštećenja može dovesti do vaskularne demencije (VaD, *vascular dementia*), demencije nakon moždanog udara (post-stroke dementia) i drugih promjena koje se danas stavljuju pod širi nazivnik vaskularnog kognitivnog oštećenja (VKO, *vascular cognitive impairment*).

Iako je još donedavno smatrano kako moždani udar nastaje isključivo zbog bolesti krvnih žila, u najnovije vrijeme sve više raste razumijevanje da su u podlozi procesa koji dovode do MU interakcije neurona, glike, endotelnih stanica krvnih žila i pericita, te komponenata izvanstaničnog matriksa, zajedničkim imenom nazvanih neurovaskularnom jedinicom (neurovascular unit), a od interakcija navedenih struktura u okviru neurovaskularne jedinice također ovise i mehanizmi oporavka nakon MU (za pregled vidi [Epidemiološka istraživanja](#)) također su pokazala povezanost između migrene i MU: osobe s migrenom imaju relativni rizik za ishemični tip MU 1.73 u odnosu na osobe bez migrene, te relativni rizik za hemoragijski MU 1.48 u odnosu na osobe koje nemaju migrensku glavobolju, ali još uvijek nije razjašnjena narav te povezanih.

AB i VaD se dugo vremena smatralo posebnim bolestima uglavnom zato jer je AB neuropatološki karakterizirana odlaganjem amiloida- β (A β) u moždanom tkivu (amiloidni ili senilni plakovi, SP) i krvnim žilama mozga (cerebralna amiloidna angiopatija, CAA) te nakupljanjem neurofibrilarnih snopića (NFT, neurofibrillary tangles) u neuronima, dok cerebrovaskularne bolesti mogu dovesti do VKO na brojne načine koji su različiti od AB. Na primjer, to može biti jedan infarkt na "strateškom" mjestu tj. onom dijelu krvne žile čiji distalni dijelovi opskrbljuju živčane

stanice mozga ključne za neku kognitivnu sposobnost (demencija zbog strateškog infarkta, strategic infarct dementia) ili više-struki mali infarkti koji uzrokuju stupnjevitno kognitivno urušavanje akumulacijom oštećenja (multiinfarktna demencija, multi-infarct dementia), a najčešće VKO nastaje zbog malih oštećenja bijele tvari (leukoaraiosa) koja su obično posljedica mikrokrvarenja (mikrohemoragije, *microbleeds*) u subkortikalnim područjima (SIVaD, subcortical ischemic VaD).

Iako su poznati rizični čimbenici za nastanak leukoaraioze (pozitivna obiteljska anamneza, hipertenzija, dijabetes, hiperhomocisteinemija, hiperfibrinogenemija, pušenje), nisu poznati mehanizmi koji dovode do demijelinizacije, gubitka aksona, proširenja perivaskularnih prostora, aktivacije mikroglije i astroglioze. Poznato je da se kod leukoaraioze zid arteriola zadebljava hijalinim materijalom što je vjerojatni uzrok mikrokrvarenja. Stoga se mikrokrvarenja u moždanom tkivu smatraju neuroslikovnim biljegom bolesti malih krvnih žila, a misli se da ona u subkortikalnim i infratentorialnim području nastaju pretežno zbog hipertenzivne arteriopatije, dok su lobarna mikrokrvarenja klinički povezana s CAA. Pored toga, mikrokrvarenja se često vide i u naizgled asimptomatskih osoba.

Mikrokrvarenja u bijeloj tvari su jedno od ključnih obilježja i jedinog točno poznatog uzroka VaD, odnosno VKO - mutacija NOTCH-3 gena. Mutacija NOTCH-3 gena je monogenska bolest koja dovodi do sindroma nasljedne autosomno-dominantne arteriopatije sa subkortikalnim infarktima i leukoencefalopatijom (*cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL*). Nakon proteolize notch-3 proteina putem ADAM10 metaloproteaze, odcijepljeni dio notch-3 proteina s unutarnje strane stanične membrane može postati jedan od mnogobrojnih supstrata za presenilin (u okviru multiproteinskog

kompleksa γ -sekretaze), što je trenutno važno područje istraživanje i jedno od patogenetskih molekularnih „raskršća“ AB i MU (vidi kasnije) jer je glavna premla na temelju koje se amiloidna hipoteza navodi kao uzrok AB činjenica da do nasljednog oblika AB dolazi zbog mutacija gena za protein prekursor amiloida (APP, amyloid precursor protein), te presenilina 1 i presenilina 2, a presenilini su najvažnije komponente multiproteinskog kompleksa γ -sekretaze. Iako nisu poznati mehanizmi koji reguliraju količinu proizvodnje amiloida, u obiteljima kod kojih je nađena duplikacija APP gena uočeno rano nakupljanje SP, baš kao i kod osoba s Downovim sindromom (vidi ispod).

Danas prevladava mišljenje da se, iako i AB i VKO mogu postojati kao zasebni entiteti, ta dva patološka stanja javljaju istovremeno i u do 60% svih bolesnika s kognitivnim urušavanjem. Prema jednom istraživanju, od svih bolesnika sa sindromom demencije 38% je istovremeno ispunjavalo kriterije i za AB i VaD, 30% je imalo AB, 12% VaD, a preostali udio od 10% su u najvećoj mjeri činili bolesnici koji su istovremeno ispunjavali kriterije za AB i bolest Lewyjevih tjelešaca odnosno AB i Parkinsonovu bolest. Najvažnije vaskularne promjene dokumentirane postmortalnom neuropatološkom analizom u AB su nakupljanje $A\beta$ u stijenkama meningealnih i moždanih arterija, arteriola, kapilara i vena (tj. CAA), cerebralna arteriosklerozu, bolest malih krvnih žila, mikrovaskularna degeneracija i disfunkcija krvno-moždane barijere. Učestalost i stupanj CAA raste s dobi i u nedementnih i u osoba s AB, a povezana je s moždanim udarom i oštećenjima bijele tvari. Mišljenja smo da je povećanje propusnosti krvno-moždane barijere možda glavni razlog zašto učestalost AB raste s dobi, budući da i $A\beta$ i tau proteini prolaze krvno-moždanu barijeru, čak i najveći izoblik tau proteina od 441 aminokiseline molekulske mase 64 kDa. Najnovija istraživanja potvrdila su da zbog

curenja tau proteina iz mozga u krv kroz krvno-moždanu barijeru (uključujući i one fosforilirane i na druge načine post-translačijski promijenjene tau izooblike), u krvi asimptomatskih osoba starosti 18-66 godina cirkulira 35 jedinstvenih klonova memorijskih limfocita B odnosno 52 različita protutijela od kojih 41 protutijelo na prolinom bogat C-terminalni kraj proteina tau (26 od tih protutijela su u potpunosti ovisna o fosforiliranosti epitopa), a njih 13 je pokazalo inhibitornu aktivnost u *in vitro* agregacijskom eseju na lizatima leđne moždine transgeničnog MAPT P301L miša.

Najbolji pokazatelj stupnja oštećenja krvno-moždane barijere je mjerjenje koncentracije proteina S100 β u serumu, jer se on pri oštećenju barijere otpušta iz perivaskularnih završnih nožica astrocita u krv. Zato ne iznenađuje da koncentracija proteina S100 β u serumu dobro korelira i s bolešću malih krvnih žila odnosno mikrokrvarenjima te stupnjem kognitivnog urušavanja u zdravim odraslim osobama. U radu s eksperimentalnim životinjama krvno-moždana barijera može se otvoriti na desetak minuta intraperitonealnim davanjem otopine manitola (što je lako provjeriti davanjem Evansovog plavila koje pri tome uđe u možak i leđnu moždinu) ili pak lokalnom aplikacijom ultrazvuka – čini se da taj postupak smanjuje nakupljanje amiloida i stvaranje SP te smanjuje količinu već prethodno nagomilanog A β i SP bez izazivanja upale, odnosno povećanja aktiviranih mikrogljija stanica.

Prevalencija CAA u bolesnika s AB varira od 70-100%, ali je od toga možda i važnija činjenica što je CAA u velikim krvnim žilama karakterizirana odlaganjem pretežno A β_{1-40} i uobičajeno nije povezana s nastankom AB (već VaD), dok je odlaganje A β_{1-42} perikapilarno (CapCAA, *capillary CAA*) i u visokoj povezanosti s nastankom AB. Navedene činjenice također potvrđuju kako su neuroni glavni izvor A β (vidi ispod), koji se dalje intersticijskom

tekućinom drenira i deponira uzduž bazalne membrane moždanih žila i kapilara. Dobro je poznato kako dulji oblik peptida (A β_{1-42}) jače potiče abnormalnu agregaciju nego kraći oblik (A β_{1-40}), pa se zbog toga njegovo nakupljanje smatra “opasnijim” od nakupljanja kraćeg oblika A β_{1-40} .

U davanju odgovora na pitanje koji čimbenici uzrokuju da se depoziti oligomeriziranog A β nakupljaju u obliku SP u intersticiju moždanog tkiva najviše su pomogli transgenični mišji modeli AB, u kojima je u odnosu na nalaze u postmortalnom tkivu bolesnika s AB, gdje je 60-77% SP nađeno u neposrednoj blizini CAA, pokazana još jasnija povezanost nastanka SP u neposrednoj blizini CAA. Naime, za čak otprilike 95% SP u Tg2576 mišjem modelu te za oko 85% SP u PSAPP mišjem modelu AB su se SP nalazili u neposrednoj blizini CAA. Budući da je u istim modelima pokazano da se u svakom SP nalaze ioni željeza, pretpostavljen je da su SP zapravo područja mikrokrvarenja. Ioni željeza (u slučaju mikrokrvarenja vjerojatno najviše potječu iz molekula hemoglobina iz raspadnutih eritrocita), kao i neki drugi dvovalentni ioni (bakar, cink, aluminij, magnezij) snažno potiču agregaciju A β . Alternativna hipoteza o prisutnosti povećane količine željeza u području SP temelji se na oslobađanju željeza iz mijelina uslijed demijelizacije, a postavljena je zbog uočene visoke podudarnosti prostorne raspodjele amiloidnih depozita s obrascem demijelinizacije u odraslih osoba.

Iako je prvootkrivena mutacija APP gena (APP Glu693Gln, koja ne uzrokuje AB, nego tzv. nizozemski tip CADASIL sindroma, budući da osobe s navedenom mutacijom zbog ranog moždanog udara ne stignu poživjeti dovoljno dugo kako bi „single“ oboljeti od AB), podupirala pretpostavku o hematogenom ulasku A β u možak, sva kasnija istraživanja potvrdila su kako najviše proteina prekursora za amiloid, odnosno iz njega nastalog A β , proizvode neuroni središnjeg živčanog sustava.

Ovdje je bitno spomenuti kako još uvijek nije jasno koji sve čimbenici utječu na različitu veličinu i kortikalnu raspodjelu SP - npr. još uvijek se ne zna „curi“ li i u kolikoj mjeri $\text{A}\beta$ iz aferentnih, napose serotonergičkih vlakana, koji dolaze u moždanu koru iz projekcijskih neurona moždanog debla, te je li i kako tome doprinose APP odnosno $\text{A}\beta$ koje također u značajnim količinama proizvode i glatke mišićne stanice stijenki krvnih žila mozga.

Pitanje hematogenog porijekla $\text{A}\beta$ još uvijek je važno u svjetlu prethodno navedenog nalaza o visokom stupnju preklapanja mikrokrvarenja i SP. Naime, nije svejedno i bilo je potrebno razjasniti nastaju li depoziti $\text{A}\beta$ prije ili poslije mikrokrvarenja. Ukoliko bi depoziti $\text{A}\beta$ nastajali poslije krvarenja, pretpostavljen je kako bi stvaranje amiloida i SP moglo bi biti posljedica inače poznatog neurotoksičnog djelovanja hema, koji u roku 24 sata također snažno aktivira mikrogliju stanice. Budući da je protein hemosiderin koji na sebe čvrsto veže ione željeza jako stabilan, njegovom vizualizacijom u mikrogliji stanicama mogu se jasno dokazati i sva prijašnja krvarenja u moždanom tkivu. Navedena pretpostavka je provjerena na rezovima moždanog tkiva osoba s AB i Downovim sindromom te je pronađen visok stupanj preklapanja hemom bogatih depozita vizualiziranih pruskim plavilom i depozita $\text{A}\beta$ vizualiziranim monoklonskim protutijelima na $\text{A}\beta$. Stoga je zaključeno kako se $\text{A}\beta$ stvara prvenstveno kao akutni zaštitni odgovor na prijeteće pogubno pucanje krvnih žila, dakle i prije krvarenja, čime pomaže u sprječavanju nastanka većeg krvarenja (MU) djelujući kao „ljepilo“ (*sealant*) koje održava struktturni integritet krvnih žila. U takvom pogledu na stanje stvari čini se da u osoba s AB ne postoji (ili je poremećen) povratni signal, odnosno signalni put koji bi neuronima „rekao“ da prestanu stvarati $\text{A}\beta$ izrezivanjem APP pomoću α - i γ -sekretaze. Drugim riječima, ne postoji mehanizam koji bi zakočio ami-

loidogeni put i „skrenuo“ procesiranje APP natrag na fiziološki, tzv. sekretorni put procesiranja APP pomoću α -sekretaze kod kojega uopće ne dolazi do stvaranja $\text{A}\beta$.

Nakon nastanka $\text{A}\beta$ amiloidogenim putom, topljni $\text{A}\beta$ prelazi iz konformacije α -uzvojnica (kakvi se inače nalaze i mogu vizualizirati i u kognitivno normalnih zdravih osoba pomoću PIB-PET snimanja (Pittsburgh compound B positron emission tomography), i za koji se smatra da ima α -stabilnu (fiziološku) ulogu u formaciju β -ploče iz koje nastaju protofilamenti i filamenti amiloida (ako na razini svjetlosne mikroskopije analiza depozita amiloida pokaže da je imunohistokemijski nalaz $\text{A}\beta_{8-17}$ pozitivan, a bojanje tioflavinom-S negativno, pretpostavlja se da su navedeni depoziti $\text{A}\beta$ vjerojatno još uvijek u konformatijskom stanju α -uzvojnica, a ne krute β -ploče od koje naktaju kruti filamenti SP). Na gore navedeni način neuroni i dalje stvaraju $\text{A}\beta$ iako on više nije potreban kako bi „zakrpaо“ ugrožene krvne žile. Svišak $\text{A}\beta$ se taloži, agregira te stvara netopljive oligomere i još veća netopljiva vlakna u međustaničnom prostoru u obliku SP. Tome procesu vjerojatno najviše doprinosi smanjena sposobnost glimfatičkog sustava čišćenja molekula što se nagomilavaju u intersticiju tkiva moždane kore (vidi ispod), ali i drugi genetički i mikrookolišni čimbenici, kao i „curenje“ dvovalentnih iona iz plazme kroz oštećenu krvno-moždanu barijeru u neuropil (vidi iznad). S time u svezi bi bilo važno provjeriti činjenicu kako to da se u osoba s AB nađe puno depozita $\text{A}\beta$ i u bazalnim ganglijima i u malom mozgu, ali oni gotovo nikad u tim područjima ne progrediraju u zrele SP (možda zato jer tamo glimfatički sustav nije kompromitiran kao u području moždane kore hemisfera velikog mozga?).

Ubrzo nakon izvornih opisa Miyakawе i suradnika te Glenera i Wonga utvrđeno je da je $\text{A}\beta$ u krvnim žilama (CAA) i u SP istog sastava, kako u osoba s

AB tako i u osoba s Downovim sindromom. U svezi s tim je važno reći kako arteriosklerotske promjene inače započinju već u prepubertetskim i pubertetskim godinama. Naime, rane arteriosklerotske promjene imaju već više od 50% djece u dobi od 10-14 godina. Iako na nastanak arteriosklerotskih plakova utječu brojni čimbenici (najviše razina kolesterola na što utječe APOE genotip), uvezši u obzir da osobe s Downovim sindromom (trisomija 21 kromosoma) imaju 3 APP gena za protein prekursor amiloida, nije iznenadujuće što su difuzni depoziti A β , odnosno SP, dokumentirani u djece s Downovim sindromom već nakon sedme odnosno 12. godine života. Glavni razlog tome su 3 APP gena, pod uvjetom da postoji signal koji dolazi od endotelnih stanica krvnih žila, te osobe mogu proizvesti veću količinu akutno zaštitnog A β kako bi se sprječio prijeteći MU.

Iz svega prethodno navedenoga se može zaključiti kako prekomjerno odlaganje A β (bilo zbog prekomjernog stvaranja i/ili nemogućnosti dovoljnog odstranjenja) u stijenke krvnih žila mozga u obliku CAA ima višestruko štetne učinke. Osim što mijenja vazoreaktivnost krvnih žila mozga, ono također kompromitira krvno-moždanu barijeru, a vjerojatno je najvažnije to što može uzrokovati njihovo pucanje (hemoragijski mehanizam nastanka moždanog udara). To ukazuje kako bi mikrovaskularne promjene mogle biti najranijim dogadjajem u tijeku razvoja AB. Naime, budući da u krvnim žilama mozga ne smije doći do stvaranja ugruška jer bi to dovelo do MU, možda je zatvaranje mikrovaskularnih oštećenja pomoću A β zapravo evolucijska prilagodba APP proteina za antikoagulantnu funkciju u srednjem živčanom sustavu, tj. fiziološki put sprječavanja moždanog udara. U prilog tome govori činjenica da je APP protein topljivi izoblik inhibitora proteaza neksina-2 (PN-2) (kao i drugi inhibitori proteaza, i APP i PN-2 inhibiciju proteaza vrše

svojom tzv. Kunitzovom domenom), te da oba proteina (i PN-2 i A β) moćno inhibiraju koagulacijski čimbenik XIa te se pored lučenja PN-2 iz aktiviranih trombocita oba luče iz endotelnih stanica krvnih žila mozga i neurona (na taj način sprječavajući nastanak ugruška, odnosno MU).

Pokazano je da ioni cinka u koncentraciji većoj od 1 μ M snažno potenciraju taj inhibicijski učinak APP na koagulacijski čimbenik XIa, što dodatno osigurava sprečavanje nastanka ugruška i posljedičnog MU. Dvije od četiri poznate mutacije APP gena u području eksona 16 i 17 koje kodira za dio APP molekule iz kojega kasnije proteolitičkim cijepanjem β - i γ -sekretaze nastaje A β uzrokuju poguban MU u 40-tim i ranim 50-im godinama života. Te dvije mutacije koje uzrokuju moždani udar su APP Cys692Gly – tzv. flamanska mutacija i APP Glu693Lys – tzv. talijanska mutacija. No, isto tako, druge dvije mutacije APP gena u području eksona 16 i 17 koje kodira za dio APP molekule iz kojega kasnije proteolitičkim cijepanjem β - i γ -sekretaze nastaje A β puno su rjeđe, a uzrokuju AB: APP Glu693Gly – tzv. arktička mutacija i APP Glu693D – tzv. Osaka mutacija (uzrokuju povećano stvaranje A β i ranu AB). Povrh navedenih mutacija, jedan od ključnih nalaza zbog kojega se i danas misli kako stvaranje A β ima presudan utjecaj na nastanak AB je otkriće kako unutar istog područja koje kodira za A β postoji i tzv. zaštitna mutacija tj. mutacija APP gena koja dovodi do promjene APP u blizini cijepanja γ -sekretazom koja APP čini slabijim supstratom za cijepanje β -sekretazom, a zbog čega osobe s tom mutacijom imaju manju vjerojatnost obolijevanja od AB. Rezultati navedenog istraživanja potvrđeni su i od druge, neovisne istraživačke skupine.

Zbog svega prethodno navedenog, ne iznenadjuje činjenica kako je više stotina eksperimentalnih studija na životinjskim modelima te kliničkih studija u kojima se aktivnom (fragmentima A β ili cijelom A β

molekulom) ili pasivnom imunizacijom (davanjem anti- $\text{A}\beta$ protutijela svaka četiri tjedna) i na druge načine pokušalo eliminirati stvaranje $\text{A}\beta$, završilo neuspješno, a budući da su svi ti postupci doveli do povećane incidencije MU. Prema gore navedenom, to se dogodilo jer se na taj način onemogućila akutno zaštitna uloga topljivog $\text{A}\beta$ koji "krpa" mikroštećenja krvnih žila i sprječava njihovo pucanje. S druge strane, ako i kad je proizvodnja $\text{A}\beta$ prekomjerna, tijekom određenog duljeg razdoblja i dodatnim rizičnim genetičkim i okolišnim čimbenicima, to dovodi do stvaranja SP i neurofibrilarnih promjena (tj. nastanka AB). Od količine i raširenosti NFT i njihove raspodjele zavisi i klinički stupanj izraženosti sindroma demencije. Slijedeći navedenu liniju razmišljanja, moglo bi se možda čak i reći kako AB nastaje kao prejaki odgovor protiv nastanka MU!

LIMFATIČKI I GLIMFATIČKI SUSTAV

Dobro je poznato da različite podvrste limfocita T i dendritičkih stanica vrše imunološki nadzor i nad tkivima i organima što posjeduju barijere koje prijeće njihov direktni ulazak i izlazak iz dottičnih tkiva i organa (za pregled vidi). Jedan od takvih organa je i središnji živčani sustav.

Sve donedavno se mislilo kako je jedno od važnih obilježja središnjeg živčanog sustava nepostojanje klasičnog sustava limfnih žila koje dreniraju intersticij i omogućuju cirkulaciju imunokompetentnih stanica, no to je mišljenje djelomično opovrgнуto 2015. godine, kada su Louveau i suradnici opisali limfne žile mozga miša . Najveći broj tih limfnih žila prilježe na transverzalni i gornji sagitalni sinus, a u njima se nalaze cerebrospinalna tekućina (likvor), limfociti T i dendritičke stanice; pomoću Evansovog plavila je također dokazano da se navedene meningealne limfne žile ulijevaju u duboke venske čvorove vrata. Između ostalog, važnost toga nalaza se ogleda i u činjenici da ovim putem limfociti T i dendritičke stanice mogu otići

iz središnjeg živčanog sustava i uzrokovati autoimuni meningoencefalitis (najčešće na podjedinice NMDA receptora) odnosno multiplu sklerozu, a prepostavlja se njihova uključenost i u patogenezu AB.

Ipak, i uz postojanje navedenog limfatičkog sustava mozga, on čini tek „drugu liniju“ čišćenja potencijalno štetnih produkata metabolizma i dijelova mrtvih stanica što se nakupljaju u intersticiju, budući da „prvu liniju“ čini tzv. glimfatički sustav. Termin „glimfatički“ skovao je Nedergaard zbog funkcionalne sličnosti tog sustava s perifernim limfatičkim sustavom, te činjenice da on prije svega ovisi o utoku vode kroz akvaporinske kanale glija stanica (astroglije). Naime, iako je iz pokusa s injiciranjem radioaktivnim izotopima obilježenih albumina i polietilen glikola različite molekularne mase u kaudatus štakora još od 1980-ih godina bilo poznato kako (samo) oko 10-20% navedenih tvari injiciranih u moždano tkivo repate jezgre završi u subarahnoidalnom prostoru cisterne magne (iz čega je izračunat i maksimalni stupanj otjecanja likvora iz moždanog intersticija od 0,11 mikrolitara likvora po gramu moždanog tkiva u minuti), nije bio poznat način na koji se to događa. Zbog visoke metaboličke aktivnosti neurona i glija stanica te njihove visoke osjetljivosti na promjene sastava izvanstanične tekućine prepostavljena je velika važnost navedenog mehanizma, pogotovo zbog činjenice da se tijekom starenja smanjuje i proizvodnja likvora i njegovo „otjecanje“ iz intersticija u vensku krv. Zbog takve smanjene izmjene likvora se smanjuje i ispiranje štetnih tvari iz međustanične tekućine (npr. $\text{A}\beta$). Budući da priljev molekula vode iz perikapilarnog (Virchow-Robinovog) prostora u intersticij, a također i otjecanje vode i metabolita najviše ovise od akvaporinskih kanala za vodu, taj se proces može proučavati u mišjem modelu kod kojega je gen za te kanale inaktiviran.

U pokušaju davanja preciznog odgovora na pitanje kako i koliko se dreniraju protei-

ni i druge otopljene tvari u međustaničnom prostoru moždanog tkiva, Iliff i suradnici su 2012. godine injicirali nekoliko fluorescenčnih i izotopima obilježenih molekula različite molekulske mase u lateralne ventrikle i subarahnoidalni prostor (cisternu magnum), te pratili njihovu raspodjelu kroz vrijeme dvofotonском laserskom mikroskopijom i mjerjenjem akumulacije radioaktivnog signala. Budući da su male obilježene molekule lako ulazile iz subarahnoidalnog prostora u moždano tkivo, a velike nisu, te da je utok tih malih molekula bio otprilike 70% slabiji u miševa bez AQP4 gena za akvaporinske kanale (pa oni nisu bili izraženi na membranama astroglijina stanica), tako je napokon i *in vivo* dokumentirana uloga glimfatičkog sustava u čišćenju molekula iz intersticija moždanog tkiva. U tom je kontekstu također izvanredno važan nalaz kako je primjenom novorazvijene metode za praćenje molekula izotopa vode H₂O¹⁷ u transgeničnih miševa koji stvaraju SP (pa se smatraju modelima za AB) pokazan gotovo identičan nalaz smanjenog ispiranja (klirensa) A β kao što se to vidi i u miševa kojima je utisan AQP4 gen za akvaporinske kanale za vodu. Na temelju navedenog se danas misli kako poremećaj glimfatičkog sustava ima značajnu ulogu u smanjenom otplavljanju A β , a time i nastanku SP, odnosno AB. Kako je procesiranje APP proces ovisan o aktivnosti neurona, tako se za vrijeme sporovalnog spavanja (SWS, *slow-wave sleep*) kada je metabolička aktivnost 43.8% manja nego u budnom stanju i REM (*rapid eye movement*) stadiju spavanja, proizvodi i manje A β (vrijeme "čišćenja"). Taj je nalaz dobiven određivanjem koncentracije A β u intersticiju moždanog tkiva na mišjem modelu AB pomoću inovativnog postupka mikrodijalize, što je časopis Science proglašio jednim od deset najvećih znanstvenih dostignuća 2013. godine - <http://news.sciencemag.org/2013/12/sciences-top-10-breakthroughs-2013>. Budući da su neuroni temeljne mreže rada (*default mode network*, DMN) stalno aktivni, nije

neobično što se baš u čvorištima (*hubs*) navedene mreže (medijalna prefrontalna moždana kora, tjemena moždana kora, stražnji cingulum i prekuneus) nakuplja najviše amiloida (što je dokazano PET snimanjem pomoću PIB radionuklida kojim se A β vizualizira *in vivo*), pa je posljedica rani ispad funkcionalne povezanosti čvora DMN u AB (što je u bolesnika s AB dokazano primjenom funkcijске MR u "mironvanju", *resting state fMRI*) (Šimić i sur., 2014).

Iako još uvijek nisu detaljno poznati svi mehanizmi tog procesa, pretpostavlja se kako zbog njega mnogi bolesnici s AB razviju normotenzivni hidrocefalus i obrnuto, kod pacijenata s normotenzivnim hidrocefalusom preporučuje se napraviti obradu na moguću AB. Tu se postavlja pitanje koja bi onda bila razlika između patofizioloških procesa koji dovode do AB i idiotipskog hidrocefala s normalnim tlakom likvora (iNPH, *idiopathic normal-pressure hydrocephalus*)? Jedna skupina autora već je davno prije iznijela hipotezu da su iNPH (karakteriziran je trijasom simptoma: demencija, nestabilan hod i urinarna inkontinencija) i AB zapravo dvije krajnosti istoga procesa, a da je razlika samo u tome što se kod AB prvenstveno radi o smanjenom utoku (*influx*) molekula vode iz perikapilarog prostora u intersticij i smanjenom proizvodnjom likvora (pa je onda i klirens molekula iz intersticija, napose A β , smanjen), dok bi se kod iNPH prvenstveno radio o povećanom otporu otjecanju (*efflux*) intersticijalne tekućine s metabolitima (uključujući i A β) u venule. Zanimljivo je da je iNPH praktično reverzibilno stanje budući da se u gotovo 81% bolesnika s iNPH stanje značajno poboljšava nakon što se neurokirurški pospješi otjecanje likvora iz lateralnih ventrikula u peritonealnu šupljinu (*shunt surgery*), ali još uvijek i pored uporabe brojnih potencijalnih biomarkera u likvoru i neuroslikovnih metoda, lumbalne drenaže, monitoriranja intrakranijskog tlaka i tzv. infuzijskog testa

nije moguće predvidjeti koji će bolesnici s iNPH od toga postupka imati koristi, niti je ikome palo na pamet liječiti navedenim postupkom AB (?!). Također, bez obzira na to koji proces u pojedine osobe započne prvi (iNPH ili AB), on dramatično povećava i rizik za nastanak onog drugog, što potvrđuju i epidemiološke studije i klinička zapažanja. Ovdje napominjemo kako u nekim udžbenicima još uvijek stoji kako je normotenzivni hidrocefalus u AB posljedica "kompenzatornog" procesa proširenja ventrikula zbog atrofije mozga zbog gubitka sive i bijele tvari (tzv. *hydrocephalus ex vacuo*), ali ta stara pretpostavka ne odgovara ovdje navedenim suvremenim spoznajama (tj. danas se misli da je on posljedica smanjene funkcionalne sposobnosti neurovaskularne jedinice i glimfatičkog sustava).

Literatura

1. Alzheimer's Association (2013). 2013 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement* 9: 208–45.
2. Attems J, Jellinger KA (2014). The overlap between vascular disease and Alzheimer's disease - lessons from pathology. *BMC Med* 12: 206.
3. Attems J, Lintner F, Jellinger KA (2004). Amyloid beta peptide 1-42 highly correlates with capillary cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease pathology. *Acta Neuropathol* 107: 479–80.
4. Atwood CS, Bowen RL, Smith MA, Perry G (2003). Cerebrovascular requirement for sealant, anti-coagulant and remodeling molecules that allow for the maintenance of vascular integrity and blood supply. *Brain Res Brain Res Rev* 43: 164–178.
5. Banks WA, Kovac A, Majerova P, Bullock KM, Shi M, Zhang J (2016). Tau Proteins Cross the Blood-Brain Barrier. *J Alzheimer's Dis* 55: 411–419.
6. Bartzokis G, Lu PH, Mintz J (2007). Human brain myelination and amyloid beta deposition in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 3: 122–5.
7. Braak H, Tredici K Del (2013). Amyloid- β may be released from non-junctional varicosities of axons generated from abnormal tau-containing brainstem nuclei in sporadic Alzheimer's disease: a hypothesis. *Acta Neuropathol* 126: 303–6.
8. Broeckhoven C Van, Haan J, Bakker E, Hardy J, Hul W Van, Webnert A, i sur. (1990). Amyloid beta protein precursor gene and hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis (Dutch). *Science* 248: 1120–2.
9. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tourrier-Lasserre E, Bousser M-G (2009). CADASIL. *Lancet Neurol* 8: 643–53.
10. Ciechanover A, Kwon YT (2015). Degradation of misfolded proteins in neurodegenerative diseases: therapeutic targets and strategies. *Exp Mol Med* 47: e147.
11. Coria F, Rubio I (1996). Cerebral amyloid angiopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol* 22: 216–227.
12. Cserr HF, Cooper DN, Suri PK, Patlak CS (1981). Efflux of radiolabeled polyethylene glycols and albumin from rat brain. *Am J Physiol* 240: F319–328.
13. Cullen KM, Kócsi Z, Stone J (2006). Microvascular pathology in the aging human brain: evidence that senile plaques are sites of microhaemorrhages. *Neurobiol Aging* 27: 1786–96.
14. Eikermann-Haerter K (2014). Spreading Depolarization May Link Migraine and Stroke. *Headache J Head Face Pain* 54: 1146–57.
15. Ellis RJ, Olichney JM, Thal LJ, Mirra SS, Morris JC, Beekly D, i sur. (1996). Cerebral amyloid angiopathy in the brains of patients with Alzheimer's disease: the CERAD experience, Part XV. *Neurology* 46: 1592–6.
16. Elbeid A, Laurell K, Cesarini KG, Alafuzoff I (2015). Correlations Between Mini-Mental State Examination Score, Cerebrospinal Fluid Biomarkers, and Pathology Observed in Brain Biopsies of Patients With Normal-Pressure Hydrocephalus. *J Neuropathol Exp Neurol* 74: 470–9.
17. Falangola MF, Lee S-P, Nixon RA, Duff K, Helpert JA (2005). Histological co-localization of iron in Abeta plaques of PSAPP transgenic mice. *Neurochem Res* 30: 201–5.
18. Faller P, Hureau C, Penna G La (2014). Metal Ions and Intrinsically Disordered Proteins and Peptides: From Cu/Zn

- Amyloid- β to General Principles. *Acc Chem Res* 47: 2252–9.
19. Fotuhi M, Hachinski V, Whitehouse PJ (2009). Changing perspectives regarding late-life dementia. *Nat Rev Neurol* 5: 649–58.
 20. Frackowiak J, Mazur-Kolecka B, Wisniewski HM, Potempka A, Carroll RT, Emmerling MR, i sur. (1995). Secretion and accumulation of Alzheimer's beta-protein by cultured vascular smooth muscle cells from old and young dogs. *Brain Res* 676: 225–230.
 21. Glenner GG, Wong CW (1984). Alzheimer's disease: Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 120: 885–890.
 22. Goldgaber D, Lerman MI, McBride OW, Saffiotti U, Gajdusek DC (1987). Characterization and chromosomal localization of a cDNA encoding brain amyloid of Alzheimer's disease. *Science* 235: 877–880.
 23. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, i sur. (2011). Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42: 517–584.
 24. Golomb J, Wisoff J, Miller DC, Boksay I, Kluger A, Weiner H, i sur. (2000). Alzheimer's disease comorbidity in normal pressure hydrocephalus: prevalence and shunt response. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68: 778–781.
 25. Groot AJ, Habets R, Yahyanejad S, Hodin CM, Reiss K, Saftig P, i sur. (2014). Regulated Proteolysis of NOTCH2 and NOTCH3 Receptors by ADAM10 and Presenilins. *Mol Cell Biol* 34: 2822–2832.
 26. Iadecola C (2004). Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 5: 347–360.
 27. Igarashi H, Suzuki Y, Kwee IL, Nakada T (2014). Water influx into cerebrospinal fluid is significantly reduced in senile plaque bearing transgenic mice, supporting beta-amyloid clearance hypothesis of Alzheimer's disease. *Neurol Res* 36: 1094–8.
 28. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, i sur. (2012). A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clea-
 - rance of Interstitial Solutes, Including Amyloid. *Sci Transl Med* 4: 147ra111-147ra111.
 29. Jarrett JT, Berger EP, Lansbury PT (1993). The carboxy terminus of the beta amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Biochemistry* 32: 4693–7.
 30. Jellinger KA (2002). Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: an update. *J Neural Transm* 109: 813–36.
 31. Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, Snaedal J, Jonsson P V., Bjornsson S, i sur. (2012). A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature* 488: 96–9.
 32. Kanner AA, Marchi N, Fazio V, Mayberg MR, Koltz MT, Siomin V, i sur. (2003). Serum S100? *Cancer* 97: 2806–13.
 33. Kawai M, Kalaria RN, Harik SI, Perry G (1990). The relationship of amyloid plaques to cerebral capillaries in Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 137: 1435–1446.
 34. Kero M, Paetau A, Polvikoski T, Tanskanen M, Sulkava R, Jansson L, i sur. (2013). Amyloid precursor protein (APP) A673T mutation in the elderly Finnish population. *Neurobiol Aging* 34: 1518.e1-1518.e3.
 35. Kumar-Singh S, Pirici D, McGowan E, Serneels S, Ceuterick C, Hardy J, i sur. (2005). Dense-Core Plaques in Tg2576 and PSAPP Mouse Models of Alzheimer's Disease Are Centered on Vessel Walls. *Am J Pathol* 167: 527–43.
 36. Leinenga G, Götz J (2015). Scanning ultrasound removes amyloid- β and restores memory in an Alzheimer's disease mouse model. *Sci Transl Med* 7: 278ra33.
 37. Levy E, Carman M, Fernandez-Madrid I (1990). Mutation of the Alzheimer's disease amyloid gene in hereditary cerebral hemorrhage. *Science* 248: 1124–1126.
 38. Loehrer E, Vernooij M, Ikram M (2014). Cerebral microbleeds: Spatial distribution implications. *Transl Neurosci* 5: 160–163.
 39. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, Rouhani SJ, Peske JD, i sur. (2015). Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature* 523: 337–341.
 40. Luikku AJ, Hall A, Nerg O, Koivisto AM, Hiltunen M, Helisalmi S, i sur. (2016). Multimodal analysis to predict shunt surgery

- outcome of 284 patients with suspected idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurochir* 158: 2311–2319.
41. Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, Mecocci P, Kivipelto M (2010). Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol* 9: 702–716.
 42. Masters CL, Simms G, Weinman NA, Multhaup G, McDonald BL, Beyreuther K (1985). Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Med Sci* 82: 4245–9.
 43. Mijajlović MD, Pavlović A, Brainin M, Heiss W-D, Quinn TJ, Ihle-Hansen HB, i sur. (2017). Post-stroke dementia - a comprehensive review. *BMC Med* 15: 11.
 44. Miyakawa T, Shimoji A, Kuramoto R, Higuchi Y (1982). The relationship between senile plaques and cerebral blood vessels in Alzheimer's disease and senile dementia. Morphological mechanism of senile plaque production. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 40: 121–9.
 45. Moskowitz MA, Lo EH, Iadecola C (2010). The Science of Stroke: Mechanisms in Search of Treatments. *Neuron* 67: 181–198.
 46. Nostrand WE Van, Broze GJ, Kueppers F, Seaman FS, Blankstein KB, Chung R, i sur. (1995). Zinc (II) selectively enhances the inhibition of coagulation factor XIa by protease nexin-2/amyloid beta-protein precursor. *Thromb Res* 78: 43–53.
 47. Nostrand WE Van, Wagner SL, Suzuki M, Choi BH, Farrow JS, Geddes JW, i sur. (1989). Protease nexin-II, a potent anti-chymotrypsin, shows identity to amyloid β -protein precursor. *Nature* 341: 546–9.
 48. Osika W, Dangardt F, Montgomery SM, Volkmann R, Gan LM, Friberg P (2009). Sex differences in peripheral artery intima, media and intima media thickness in children and adolescents. *Atherosclerosis* 203: 172–177.
 49. Pascual G, Wadia JS, Zhu X, Keogh E, Kükrer B, Ameijde J van, i sur. (2017). Immunological memory to hyperphosphorylated tau in asymptomatic individuals. *Acta Neuropathol* doi:10.1007/s00401-017-1705-y.
 50. Pfeifer M, Boncristiano S, Bondolfi L, Stalder A, Deller T, Staufenbiel M, i sur. (2002). Cerebral Hemorrhage After Passive Anti-Abeta Immunotherapy. *Science* 298: 1379–1379.
 51. Pinkston JB, Alekseeva N, González Tolledo E (2009). Stroke and dementia. *Neurol Res* 31: 824–31.
 52. Pomeraniec IJ, Bond AE, Lopes MB, Jane JA (2016). Concurrent Alzheimer's pathology in patients with clinical normal pressure hydrocephalus: correlation of high-volume lumbar puncture results, cortical brain biopsies, and outcomes. *J Neurosurg* 124: 382–8.
 53. Preston SD, Steart P V, Wilkinson A, Nicoll JAR, Weller RO (2003). Capillary and arterial cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease: defining the perivascular route for the elimination of amyloid beta from the human brain. *Neuropathol Appl Neurobiol* 29: 106–117.
 54. Querfurth HW, LaFerla FM (2010). Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 362: 329–344.
 55. Racke MM, Boone LI, Hepburn DL, Parsadanian M, Bryan MT, Ness DK, i sur. (2005). Exacerbation of Cerebral Amyloid Angiopathy-Associated Microhemorrhage in Amyloid Precursor Protein Transgenic Mice by Immunotherapy Is Dependent on Antibody Recognition of Deposited Forms of Amyloid. *J Neurosci* 25: 629–36.
 56. Rasmussen KL (2016). Plasma levels of apolipoprotein E, APOE genotype and risk of dementia and ischemic heart disease: A review. *Atherosclerosis* 255: 145–155.
 57. Regan RF, Rogers B (2003). Delayed Treatment of Hemoglobin Neurotoxicity. *J Neurotrauma* 20: 111–120.
 58. Román GC (2002). Vascular dementia revisited: diagnosis, pathogenesis, treatment, and prevention. *Med Clin North Am* 86: 477–499.
 59. Rovelet-Lecrux A, Hannequin D, Raux G, Meur N Le, Laquerrière A, Vital A, i sur. (2006). APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nat Genet* 38: 24–26.
 60. Rumble B, Retallack R, Hilbich C, Simms G, Multhaup G, Martins R, i sur. (1989). Amyloid A4 Protein and Its Precursor in Down's Syndrome and Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 320: 1446–52.
 61. Savolainen S, Paljärvi L, Vapalahti M (1999). Prevalence of Alzheimer's disease in patients investigated for presumed normal pressure hydrocephalus: a clinical and

- neuropathological study. *Acta Neurochir* 141: 849–53.
62. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA (2007). Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology* 69: 2197–204.
 63. Shechter R, London A, Kuperman Y, Ronen A, Rolls A, Chen A, i sur. (2013). Hypothalamic neuronal toll-like receptor 2 protects against age-induced obesity. *Sci Rep* 3: 1254.
 64. Silverberg GD, Mayo M, Saul T, Rubenstein E, McGuire D (2003). Alzheimer's disease, normal-pressure hydrocephalus, and senescent changes in CSF circulatory physiology: a hypothesis. *Lancet Neurol* 2: 506–11.
 65. Stary HC (1989). Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 9: I19–32.
 66. Stoltzner SE, Grenfell TJ, Mori C, Wisniewski KE, Wisniewski TM, Selkoe DJ, i sur. (2000). Temporal Accrual of Complement Proteins in Amyloid Plaques in Down's Syndrome with Alzheimer's Disease. *Am J Pathol* 156: 489–99.
 67. Strooper B De, Iwatsubo T, Wolfe MS (2012). Presenilins and α -secretase: structure, function, and role in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2: a006304.
 68. Su GC, Arendash GW, Kalaria RN, Bjugstad KB, Mullan M (1999). Intravascular infusions of soluble beta-amyloid compromise the blood-brain barrier, activate CNS glial cells and induce peripheral hemorrhage. *Brain Res* 818: 105–17.
 69. Šimić G, Babić M, Borovički F, Hof P. (2014) Early failure of the default mode network and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther* 20: 692–8.
 70. Šimić G, Babić Leko M, Wray S, Harrington CR, Delalle I, Jovanov-Milošević N, i sur. (2017). Monoaminergic neuropathology in Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol* 151: 101–38.
 71. Tahmasebinia F, Emadi S (2017). Effect of metal chelators on the aggregation of beta-amyloid peptides in the presence of copper and iron. *BioMetals* 30: 285–93.
 72. Takahashi RH, Milner TA, Li F, Nam EE, Edgar MA, Yamaguchi H, i sur. (2002). Intraneuronal Alzheimer abeta42 accumulates in multivesicular bodies and is associated with synaptic pathology. *Am J Pathol* 161: 1869–79.
 73. Thomas NJ, Morris CM, Scaravilli F, Johansson J, Rossor M, Lange R De, i sur. (2000). Hereditary vascular dementia linked to notch 3 mutations. CADASIL in British families. *Ann N Y Acad Sci* 903: 293–8.
 74. Thomas T, Thomas G, McLendon C, Sutton T, Mullan M (1996). α -Amyloid-mediated vasoactivity and vascular endothelial damage. *Nature* 380: 168–71.
 75. Tian J, Shi J, Bailey K, Mann DMA (2003). Negative association between amyloid plaques and cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 352: 137–40.
 76. Tian J, Shi J, Bailey K, Mann DMA (2004). Relationships between arteriosclerosis, cerebral amyloid angiopathy and myelin loss from cerebral cortical white matter in Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 30: 46–56.
 77. Vogelbaum MA, Masaryk T, Mazzone P, Mekhail T, Fazio V, McCartney S, i sur. (2005). S100 β as a predictor of brain metastases. *Cancer* 104: 817–24.
 78. Vonsattel JPG, Myers RH, Tessa Heddley-Whyte E, Ropper AH, Bird ED, Richardson EP (1991). Cerebral amyloid angiopathy without and with cerebral hemorrhages: A comparative histological study. *Ann Neurol* 30: 637–49.
 79. Wagner KR, Sharp FR, Ardizzone TD, Lu A, Clark JF (2003). Heme and Iron Metabolism: Role in Cerebral Hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 23: 629–52.
 80. Wang P, Wang Z-Y (2017). Metal ions influx is a double edged sword for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev* 35: 265–90.
 81. Yadavalli S, Gunstad J, Glickman E, Alexander T, Spitznagel MB, Juvancic-Heltzel J, i sur. (2008). Increased S100 β ; Is Associated with Reduced Cognitive Function in Healthy Older Adults. *Neuropsychobiology* 57: 121–5.
 82. Zekry D, Duyckaerts C, Belmin J, Geoffre C, Moulias R, Hauw J-J (2003). Cerebral amyloid angiopathy in the elderly: vessel walls changes and relationship with dementia. *Acta Neuropathol* 106: 367–73.