

# SYMPOZJUM – CHOROBY NACZYNIOWE

Paweł P. Liberski

Received: 12.08.2005

Accepted: 08.09.2005

Published: 30.09.2005

## Kongofilne angiopatie

### Congophilic angiopathies

Correspondence to: Zakład Patologii Molekularnej i Neuropatologii Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź

Source of financing: Department own sources

## Streszczenie

Kongofilne angiopatie (ang. *congophilic angiopathy*, CAA) stanowią grupę chorób neurodegeneracyjnych charakteryzujących się odkładaniem w ścianach naczyń ośrodkowego układu nerwowego (OUN) amyloidu o różnym składzie molekularnym. Jak wszystkie amyloidozy, CAA występują zarówno jako formy dziedziczne, uwarunkowane mutacjami w genach kodujących prekursor amyloidu, jak i postaci sporadyczne.

W niniejszym przeglądzie zostaną omówione:

- otępienia typu BRI:
  - rodzinne otępienie brytyjskie (ang. *familial British dementia*, FBD),
  - rodzinne otępienie duńskie (ang. *familial Danish dementia*, FDD);
- dziedziczny krwotok mózgowy z amyloidozą typu holenderskiego (ang. *hereditary cerebral haemorrhage with amyloidosis, Dutch type*, HCHWA-D);
- dziedziczny krwotok mózgowy z amyloidozą typu islandzkiego (ang. *hereditary cerebral haemorrhage with amyloidosis, Icelandic type*, HCHWA-I);
- CAA towarzysząca chorobie Alzheimerera;
- CAA spowodowana odkładaniem gelsoliny – amyloidoza rodzinna typu fińskiego.

We wszystkich tych chorobach występuje odkładanie się wokół naczyń amyloidów. Amyloidy są heterogenną grupą białek posiadających wspólne właściwości fizykochemiczne: kongofilię (barwienie czerwienią Kongo), fluorescencje po zabarwieniu tioflawiną S oraz tworzenie włókien obserwowanych w mikroskopie elektronowym. Amyloidy powstają z białek prekursorowych w wyniku ograniczonej proteolizy i zmiany konformacji z  $\alpha$ -helikalnej na  $\beta$ -kartkę.

**SŁOWA KLUCZOWE:** kongofilne angiopatie, rodzinne otępienie brytyjskie, rodzinne otępienie duńskie, amyloidoza rodzinna typu fińskiego, amyloid

## Summary

Congophilic angiopathies (CAA) are a group of neurodegenerations caused by amyloid deposition in the vessel walls. Amyloids are molecularly different and, as in all amyloidoses, CAA may be hereditary caused by mutations in a precursor for a given amyloid or sporadic of unknown cause. "Amyloid" is a generic term to define diverse proteins of common physicochemical properties. In particular, they are congophilic (stained with Congo red), they fluoresce following staining with thioflavin S and they are composed of fibrils which are visible under transmission electron microscope.

In this review we will cover:

- dementia of BRI family:
  - familial British dementia, FBD (peptide ABri),
  - familial Danish dementia, FDD (peptide ADan);
- hereditary cerebral haemorrhage with amyloidosis, Dutch type, HCHWA-D (peptide Aβ);
- hereditary cerebral haemorrhage with amyloidosis, Icelandic type, HCHWA-I (cystatin C);
- CAA associated with Alzheimer disease (peptide Aβ);
- familial Finnish amyloidosis (gelsolin).

**KEY WORDS:** congophilic angiopathies, familial British dementia, familial Danish dementia, familial Finnish amyloidosis, amyloid

**K**ongofilne angiopatie (ang. *congophilic angiopathy*, CAA) stanowią grupę chorób neurozwyrodnieniowych charakteryzujących się odkładaniem w ścianach naczyń ośrodkowego układu nerwowego (OUN) amyloidu o różnym składzie molekularnym. Jak wszystkie amyloidozy, CAA występują zarówno jako formy dziedziczne, uwarunkowane mutacjami w genach kodujących prekursor amyloidu, jak i postaci sporadyczne. W niniejszym przeglądzie zostaną omówione:

- otępienia typu BRI:
  - rodzinne otępienie brytyjskie (ang. *familial British dementia*, FBD),
  - rodzinne otępienie duńskie (ang. *familial Danish dementia*, FDD);
- dziedziczny krwotok mózgowy z amyloidozą typu holenderskiego (ang. *hereditary cerebral haemorrhage with amyloidosis, Dutch type*, HCHWA-D);
- dziedziczny krwotok mózgowy z amyloidozą typu islandzkiego (ang. *hereditary cerebral haemorrhage with amyloidosis, Icelandic type*, HCHWA-I);
- CAA towarzysząca chorobie Alzheimer'a;
- CAA spowodowana odkładaniem gelsoliny – amyloidoza rodzinna typu fińskiego.

Pierwszym badaczem, który opisał amyloid (substancję przypominającą skrobię) w ścianie naczyń, był Scholtz<sup>(1)</sup>; wprowadził on termin: *drusige Entartung* na określenie amyloidu penetrującego od naczyń w otaczającą parenchymę mózgu. Co interesujące, Worster-Drought<sup>(2,3)</sup> przedstawił przypadek rodziny klasyfikowanej obecnie w obrębie FBD – przez lata uważano, iż jej członkowie chorowali na odmianę choroby Gerstmann-Sträusslera-Scheinkera<sup>(4,5)</sup>. Z morfologicznego punktu widzenia wszystkie CAA wyglądają podobnie<sup>(6)</sup>. CAA manifestuje się jako bezkomórkowe pogrubienie ściany naczyń – przede wszystkim arterioli oraz małych i średniej wielkości tętnic; naczynia włosowate i żyły są zajęte rzadko<sup>(7)</sup>. Charakterystyczny jest obraz „podwójnego światła” albo „podwójnej baryłki” (ang. *double barrel*).

W sporadycznej postaci CAA, w której odkłada się peptyd Aβ, jego akumulacja następuje początkowo w abluminalnej części błony środkowej i przydanki naczynia, najwcześniej na granicy błony podstawnej przydanki. Vonsattel i wsp.<sup>(8)</sup> zaproponowali trzystopniowy grading: przy niewielkiego stopnia (ang. *mild*) zajęciu naczynia amyloid ogranicza się do błony środkowej, przy stopniu

pośrednim (ang. *moderate*) występuje ubytek mięśni gładkich, a amyloid tworzy pierścień, wreszcie przy ciężkim stopniu (ang. *severe*) uszkodzenia pojawiają się układ „podwójnej baryłki” i mikrotętniaki.

## OTĘPIENIA BRI

### **RODZINNE OTĘPIENIE BRYTYJSKIE (ANG. FAMILIAL BRITISH DEMENTIA, FBD); INNA NAZWA: FAMILIAL CAA WITH NON-NEURITIC PLAQUE FORMATION)**

Jak wspomiano, Worster-Drought<sup>(2,3)</sup> opisał rodzinę klasyfikowaną obecnie jako FBD. Kolejną rodzinę przedstawili Griffiths i wsp.<sup>(9)</sup>, a Plant i wsp.<sup>(10)</sup> ustalili, że obie rodziny pochodzą od wspólnego przodka, kobiety zmarłej w roku 1883<sup>(11)</sup>. Kolejny przypadek zaprezentowali Love i Duchen<sup>(12)</sup> – również i on jest powiązany z rodziną opisaną przez Worstera-Droughta<sup>(12,13)</sup>.

**Obraz kliniczny:** Rodzinne otępienie brytyjskie rozpoczyna się w wieku około 48 lat (40-60), śmierć następuje pomiędzy 48. a 70. rokiem życia (średnio w 56. roku życia). Choroba jest autosomalnie dominująca z pełną penetracją do około 60. roku życia. Objawy kognitywne zaznaczają się wcześniej w przebiegu choroby i prowadzą do pełnego otępienia. Z innych objawów obserwuje się nasiloną spastyczną paraparezę prowadzącą do porażenia czterokończynowego, dyzartrię i zespoły udarowe (około 26% chorych)<sup>(11)</sup>. W jednym przypadku obserwowano śmiertelny krwotok mózgowy.

**Biologia molekularna:** Peptyd wielkości 34 aminokwasów odkładający się w ścianie naczyń i blaszkach nosi nazwę ABri i jest kodowany przez gen *BRI* na chromosomie 13<sup>(14)</sup>. Gen ten koduje prekursor amyloidu o długości 266 aminokwasów, który w przypadkach FBD jest wydłużony do 277 aminokwasów w wyniku mutacji znośzącej kodon STOP w pozycji 267 (AGA do TGA)<sup>(14,15)</sup>. Istnieją trzy izoformy *BRI*; *BRI2* jest mutowany w FDD. Ekspresja peptydu ABri obejmuje piramidowe neurony regionu CA4 formacji hipokampa i komórki Purkiniego mózdzku<sup>(16)</sup>. Co szczególnie interesujące, analogicznie do α-synukleiny i peptydu Aβ peptyd ABri tworzy struktury pierścieniowe, przypominające pory lub kanały, co może sugerować znaczenie patogenetyczne<sup>(17)</sup>. Włókna amylo-

idowe utworzone z ABri indukują apoptozę i, analogicznie do innych amyloidoz, oligomery są bardziej toksyczne niż protofibryle oraz same włókna<sup>(18)</sup>.

**Badanie neuropatologiczne:** Na obraz neuropatologiczny FBD składają się CAA oraz blaszki amyloidowe (neurytyczne) i dyfuzyjne immunoreaktywne dla ABri<sup>(2,3,9-13,19-22)</sup>. Blaszkom neurytycznym towarzyszy zwyrodnienie włóknkowe Alzheimerera (ang. *neurofibrillary tangles*, NFT) pod postacią włókien (ang. *paired helical filaments*, PHF) utworzonych z MAP- $\tau$ . CAA manifestuje się typowo – pod postacią „podwójnych baryłek” (ang. *double barrels*) aż do całkowitego zajęcia światła oraz *drusige Entartung* w naczyniach opon oraz istoty szarej i białej. Widuje się ogniska ischemiczne i krwotoczne oraz okołonaczyniowe, zazwyczaj skąpe, nacieki zapalne.

Immunododatnie dla ABri blaszki obserwuje się w wielu strukturach anatomicznych OUN. W mózdku okołonaczyniowe blaszki typowo tworzą układy prostopadłe do powierzchni kory, co przypomina do pewnego stopnia złoże A $\beta$  w mózdku w chorobie Alzheimerera. Neurytyczne blaszki amyloidowe przeważają w układzie limbicznym; blaszki te przybierają dwie formy – występują jako duże złoże (o średnicy około 150  $\mu$ m) oraz jako gwiaździste „rdzenie”. Ponadto obserwuje się ABri(+), ale nie kongofilne dyfuzyjne złoże – zwykle w korze entorinalnej, ABri(+) dystroficzne neuryty oraz obecność ABri w torpedach komórkach Purkiniego<sup>(16,21)</sup>. Peptyd ABri i furyna, procesująca ABri kolokalizują<sup>(23)</sup>.

### **RODZINNE OTEPIENIE DUŃSKIE (ANG. FAMILIAL DANISH DEMENTIA, FDD)**

Jako pierwszy FDD opisał Strömgen<sup>(24)</sup>, prezentując przypadek rodziny pochodzącej z Jutlandii, Dania. Obraz kliniczny jest bardzo charakterystyczny. Około 20. roku życia pojawia się zaćma, następnie głuchota (w 3. dekadzie życia), do której dołączają się, w 5.-6. dekadzie, ataksja i otępienie. Incydenty udarowe nie są zjawiskiem częstym<sup>(11)</sup>. Pozostałe objawy neurologiczne przypominają te spotykane w FBD.

**Genetyka:** W FDD, analogicznie do FBD, odkłada się peptyd amyloidowy ADan, będący produktem większego białka prekursorowego – wielkości 277 aminokwasów, kodowanego przez gen *BRI2*. Pomimo wielkości identycznej jak prekursora ABri peptyd ten powstaje w wyniku 10-nukleotydowej insercji pomiędzy kodonami 265 i 266 genu *BRI2*<sup>(25)</sup>. Peptyd ten tworzy zarówno agregaty niebędące jeszcze włóknami (pre-amyloid), jak i włókna amyloidowe<sup>(26)</sup>.

**Zmiany neuropatologiczne:** Podobnie jak w FBD, na zmiany neuropatologiczne w FDD składają się CAA oraz rozlane zmiany neurytyczne<sup>(11,22,27)</sup>. W odróżnieniu od FBD ADan-immunoreaktywne depozyty są niekongofilne, a zatem stanowią depozyty pre- albo paraamyloidowe i odpowiadają blaszkom dyfuzyjnym. W FDD, podobnie jak w FBD, NFT i nici neuropilowe zawierają MAP- $\tau$ .

### **DZIEDZICZNY KRWOTOK MÓZGOWY Z AMYLOIDOZĄ TYPU HOLENDERSKIEGO (ANG. HEREDITARY CEREBRAL HAEMORRHAGE WITH AMYLOIDOSIS, DUTCH TYPE, HCHWA-D)**

HCHWA-D, po raz pierwszy odnotowana w miejscowościach Katwijk i Scheveningen<sup>(28)</sup>, klinicznie charakteryzuje się licznymi następującymi po sobie krwotokami mózgowymi i/lub podpajęczynówkowymi bez towarzyszącego nadciśnienia. W Holandii około 500 osób jest genetycznie predysponowanych do rozwoju HCHWA-D. Choroba rozpoczyna się między 45. a 60. rokiem życia, 2/3 chorych umiera po pierwszym epizodzie krwotocznym, u pozostałych na obraz kliniczny składają się liczne następujące po sobie epizody udarowe prowadzące do rozwoju otępienia<sup>(11)</sup>.

**Badanie neuropatologiczne:** Amyloid wykrywany jest w zgrubiałych tętniczkach mózgu<sup>(29)</sup>. Poza angiopatią kongofilną spotyka się blaszki amyloidowe utworzone z A $\beta$ <sup>(30)</sup>. Od klasycznych blaszek AD różnią się one nieobecnością DN i typowego rdzenia amyloidowego, odpowiadają więc blaszkom amorficznym, natomiast typowe blaszki amyloidowe i NFT nie są w HCHWA-D obserwowane. Wokół blaszek amorficznych występują liczne makrofagi i astrocyty zawierające ziarna A $\beta$ <sub>42</sub>(+)<sub>40</sub>(-) – ziarna takie są nieobecne w tych komórkach wokół A $\beta$ <sub>42</sub>(+)<sub>40</sub>(+) „gęstych” blaszek dyfuzyjnych<sup>(31)</sup>. Należy jednak podkreślić, że w HCHWA-D obserwuje się niewielką liczbę ubikwitynowanych struktur przypominających DN<sup>(32)</sup>. W blaszkach dyfuzyjnych wykrywany jest immunohistochemicznie peptyd A $\beta$ <sub>42</sub>, w blaszkach „homogennych” – krótszy A $\beta$ <sub>40</sub><sup>(33,34)</sup>. Te ostatnie zawierają DN, w których nie stwierdza się immunoekspresji MAP- $\tau$ . Warto podkreślić, że we krwi nosicieli mutacji kodonu 693 obserwuje się spadek poziomu A $\beta$ <sub>42</sub><sup>(35)</sup>.

**Genetyka:** HCHWA-D jest pierwszą jednostką chorobową, w której wykryto mutację (substytucja glutaminianu glutaminą w kodonie 693, co odpowiada 22 aminokwasowi peptydu A $\beta$ ) w genie prekursora amyloidu ( *$\beta$ APP*) na chromosomie 21<sup>(36)</sup>. Nawiasem mówiąc, odkrycie mutacji w HCHWA-D poprzedziło odkrycie pozostałych mutacji w tym samym genie w rodzinnych przypadkach choroby Alzheimerera.

### **DZIEDZICZNY KRWOTOK MÓZGOWY Z AMYLOIDOZĄ TYPU ISLANDZKIEGO (ANG. HEREDITARY CEREBRAL HAEMORRHAGE WITH AMYLOIDOSIS, ICELANDIC TYPE, HCHWA-I)**

Odrębną jednostką chorobową<sup>(11,37-39)</sup>, w której depozyt amyloidowy tworzy **cystatyna C** (*cystatin C amyloid*, ACys), a nie A $\beta$  jest **dziedziczny krwotok mózgowy z amyloidozą – typ islandzki (HCHWA-I)**. HCHWA-I

dziedziczy się autosomalnie dominująco z pełną penetracją, niektórzy nosiciele pozostają jednak bezobjawowi do późnego wieku. HCHWA-I charakteryzuje odkładanie amyloidu w małych naczyniach opony miękkiej i kory, co prowadzi, analogicznie do HCHWA-D, do występowania krwotoków mózgowych lub zamknięcia światła naczynia. Pierwsze objawy występują pomiędzy 20. a 40. rokiem życia. Po 50. roku życia udary obserwuje się rzadziej; śmierć z powodu udaru nie jest tak częstym zjawiskiem jak w przypadku HCHWA-D<sup>(11)</sup>.

**Genetyka:** Cystatyna C to spokrewnione z kininami białko o ciężarze około 13 kDa, będące inhibitorem lizosomalnych proteinaz cysteinowych. ACys jest pozbawiony pierwszych 10 aminokwasów oraz posiada jedną substytucję – leucyny glutaminą, która odpowiada mutacji kodonu 68 genu *CYSTATIN C*<sup>(40)</sup>.

### CAA TOWARZYSZĄCA CHOROBIĘ ALZHEIMERA

CAA w chorobie Alzheimera stanowi częste zjawisko<sup>(11)</sup>, a odkładający się w ścianach naczyń peptyd A $\beta$  jest identyczny jak amyloid współtworzący blaszki neurotyczne, z tym że jest on z reguły dłuższy (42-43, a nie 40 aminokwasów)<sup>(41)</sup>. Osoby z CAA mają niższe stężenie A $\beta_{42}$  w surowicy<sup>(42)</sup>. Wewnątrznaczyniowy A $\beta$  amyloid odkłada się także w obrębie malformacji tętniczo-żylnych<sup>(43)</sup>, jak również po urazach czaszkowo-mózgowych<sup>(44)</sup>. CAA obejmuje krótkie i długie tętnice przesywające kory mózgu oraz krótkie gałęzie zaopatrujące zakrety; depozyty amyloidowe urywają się na granicy kory i istoty białej<sup>(45)</sup>. Co ciekawe, krwotoki domózgowe towarzyszące CAA lokalizują się w innych obszarach niż sama CAA – z reguły w obszarach podkorowych, a nie w korze, gdzie dominuje CAA. Ponadto CAA zajmuje głównie płaty potyliczne i w mniejszym stopniu płaty skroniowe, z kolei krwotoki obserwuje się w płatach czołowych.

Nasilenie CAA koreluje ujemnie z nasileniem występowania blaszek neurotycznych w AD<sup>(46)</sup>. Co więcej, badania Attemsa i Jellingera<sup>(47)</sup> oraz Attemsa i wsp.<sup>(48)</sup> wykazały, że najlepszą korelację z zaawansowaniem otępienia i/lub skalą Braaków oraz kryteriami CERAD i Instytutu NIA Reagana wykazuje obecność nie CAA, a tzw. „kapilarnej CAA” (ang. *dysphoric angiopathy*), co może sugerować różny mechanizm powstawania CAA i kapilarnej CAA. Odrębnym zjawiskiem jest tzw. amyloid okołonaczyniowy – blaszki okołonaczyniowe (niem. *drüsiges Entartung* – nie mylić z *drüsiges Entartung*). Zjawisko to sprowadza się do penetracji palczastych wypustek amyloidu od naczyń w otaczający neuropil. Badania z użyciem mikroskopu konfokalnego wykazują ciągłość amyloidu i depozytów A $\beta$  w parenchymie<sup>(49)</sup>. Ponieważ peptyd A $\beta$  jest usuwany z przestrzeni zewnątrzkomórkowej mózgu *via* przestrzenie wokół naczyń włosowatych, a następnie wokół tętnic korowych do tętnic opony miękkiej, blokada tętnic poprzez złogi amyloidowe może prowadzić

do czysto mechanicznego („hydraulicznego”) blokowania usuwania A $\beta$ .

Interesująco przedstawia się problem zależności pomiędzy występowaniem CAA a genotypem *APOE*. U chorych z CAA występuje nadreprezentacja allelu  $\epsilon 2$  *APOE*, co więcej, allel ten jest sprzężony z obecnością martwicy włóknikowatej i koncentrycznego rozwarstwienia ściany naczyń<sup>(50)</sup>. Dla kontrastu, Tian i wsp.<sup>(51)</sup> wykazali, że u nosicieli allelu  $\epsilon 4$  *APOE* występuje większe nasilenie CAA i uszkodzenia istoty białej w płacie potylicznym, ale nie globalne nasilenie CAA. Z kolei Chalmers i wsp.<sup>(52)</sup> stwierdzili sprzężenie CAA, ale nie innych depozytów A $\beta$  z obecnością allelu  $\epsilon 4$  *APOE*, co sugeruje, że u nosicieli allelu  $\epsilon 4$  *APOE* istnieje tendencja do odkładania się A $\beta$  w naczyniach. Problem pozostaje zatem kontrowersyjny. CAA jest częścią obrazu neuropatologicznego FAD spowodowanego mutacjami  *$\beta$ APP*, *PSEN1* i *PSEN2*. Poza mutacją kodonu 693 wywołującą HCHWA-D mutacje kodonów 692-694, np. kodonów 692 (flamandzka) i 694 (włoska), są również powiązane z nasiloną CAA<sup>(11)</sup>. Szczególnie interesująca jest mutacja D694N (rodzina ze stanu Iowa), która prowadzi do rozwoju leukoencefalopatii w następstwie CAA<sup>(53,54)</sup>. Z reguły u osób, u których mutacja mieści się w obrębie sekwencji kodującej A $\beta$ , rozwija się CAA, zaś u tych, u których mutacje znajdują się poza sekwencją kodującą – typowa AD<sup>(55)</sup>. Ciekawy przypadek opisali Rebeck i wsp.<sup>(55)</sup> – mutacja znajdowała się tu w kodonie 23 sekwencji A $\beta$ , badanie neuropatologiczne wykazało masywną CAA, zaś amyloid był utworzony zarówno z A $\beta_{42}$ , jak i A $\beta_{40}$ . Amyloid A $\beta$  może kolokalizować w obrębie CAA z amyloidem utworzonym z ALI $\lambda$ <sup>(56)</sup>.

Podobnie kształtuje się sytuacja w FAD spowodowanej mutacjami genów presenilin; u Niemców nadwoźłańskich z FAD spowodowaną mutacjami w genie *PSEN2* obserwuje się nie tylko CAA, ale również krwotoki domózgowe<sup>(57)</sup>. Również mutacje *PSEN1* prowadzące do FAD ze spastyczną paraparezą i blaszkami typu kłębek waty (ang. *cotton wool plaques*) powodują nasiloną CAA<sup>(6)</sup>.

### CAA SPOWODOWANA ODKŁADANIEM GELSOLINY – AMYLOIDOZA RODZINNA TYPU FIŃSKIEGO

Rodzina amyloidoza typu fińskiego (ang. *familial amyloidosis – Finnish type*, FA-F) jest spowodowana odkładaniem się zmutowanej gelsoliny (mutacje G654A i G654T)<sup>(58-60)</sup>. Gelsolina to białko wiążące aktynę, ma dwie izoformy – cytoplazmatyczną (80 kDa) i sekrecyjną (83 kDa). Amyloid odkładający się w FA-F stanowi fragment formy sekrecyjnej o długości 173-243 lub 173-225 aminokwasów<sup>(61,62)</sup>.

## PIŚMIENNICTWO:

## BIBLIOGRAPHY:

1. Scholtz W.: Studien zur Pathologie der Hirngefäße. II. Die drusige Entartung der Hirnarterien und capillaren (eine Form seniler Gefäßerkrankung). Z. Ges. Neurol. Psychiat. 1938; 162: 694-715.
2. Worster-Drought C., Greenfield J.G., McMenemey W.H.: A form of familial presenile dementia with spastic paralysis (including the pathological examination of a case). Brain 1940; 63: 237-254.
3. Worster-Drought C., Greenfield J.G., McMenemey W.H.: A form of familial presenile dementia with spastic paralysis. Brain 1944; 67: 38-43.
4. Masters C.L., Gajdusek D.C., Gibbs C.J. Jr: Creutzfeldt-Jakob disease virus isolations from the Gerstmann-Sträussler syndrome with an analysis of the various forms of amyloid plaque deposition in the virus-induced spongiform encephalopathies. Brain 1981; 104: 559-588.
5. de Courten-Myers G., Mandybur T.L.: Atypical Gerstmann-Sträussler syndrome or familial spinocerebellar ataxia and Alzheimer's disease? Neurology 1987; 37: 269-275.
6. Revesz T., Holton J.L., Lashley T. i wsp.: Sporadic and familial cerebral amyloid angiopathies. Brain Pathol. 2002; 12: 343-357.
7. Frangione B., Revesz T., Vidal R. i wsp.: Familial cerebral amyloid angiopathy related to stroke and dementia. Amyloid 2001; 8 (supl. 1): 36-42.
8. Vonsattel J.P., Myers R.H., Hedley-Whyte E.T. i wsp.: Cerebral amyloid angiopathy without and with cerebral hemorrhages: a comparative histological study. Ann. Neurol. 1991; 30: 637-649.
9. Griffiths R.A., Mortimer T.F., Oppenheimer D.R., Spalding J.M.K.: Congophilic angiopathy of the brain: a clinical and pathological report on two siblings. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1982; 45: 396-408.
10. Plant G.T., Revesz T., Barnard R.O. i wsp.: Familial cerebral amyloid angiopathy with nonneuritic amyloid plaque formation. Brain 1990; 113 (cz. 3): 721-747.
11. Plant G.T., Ghiso J., Holton J.L. i wsp.: Familial and sporadic cerebral amyloid angiopathies associated with dementia and the BRI dementias. W: Esiri M.M., Lee V.M.Y., Trojanowski J.Q. (red.): The Neuropathology of Dementia. Cambridge University Press, Cambridge 2004: 330-352.
12. Love S., Duchon L.W.: Familial cerebellar ataxia with cerebrovascular amyloid. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1982; 45: 271-273.
13. Mead S., James-Galton M., Revesz T. i wsp.: Familial British dementia with amyloid angiopathy: early clinical, neuropsychological and imaging findings. Brain 2000; 123 (cz. 5): 975-991.
14. Vidal R., Frangione B., Rostagno A. i wsp.: A stop-codon mutation in the *BRI* gene associated with familial British dementia. Nature 1999; 399: 776-781.
15. Ghiso J., Plant G.T., Revesz T. i wsp.: Familial cerebral amyloid angiopathy (British type) with nonneuritic amyloid plaque formation may be due to a novel amyloid protein. J. Neurol. Sci. 1995; 129: 74-75.
16. Akiyama H., Kondo H., Arai T. i wsp.: Expression of BRI, the normal precursor of the amyloid protein of familial British dementia, in human brain. Acta Neuropathol. (Berl.) 2004; 107: 53-58.
17. Srinivasan R., Marchant R.E., Zagorski M.G.: ABri peptide associated with familial British dementia forms annular and ring-like protofibrillar structures. Amyloid 2004; 11: 10-13.
18. El-Agnaf O.M., Nagala S., Patel B.P., Austen B.M.: Non-fibrillar oligomeric species of the amyloid ABri peptide, implicated in familial British dementia, are more potent at inducing apoptotic cell death than protofibrils or mature fibrils. J. Mol. Biol. 2001; 310: 157-168.
19. McMenemey W.H.: Discussion. W: Proceedings of the First International Congress of Neuropathology. Rome, Vol. 2. Rosenberg and Sellier, Turin 1952: 432-436.
20. McMenemey W.H.: Discussion. W: Wolstenholme G.E.W., O'Connor M. (red.): Alzheimer's Disease and Related Conditions: A Ciba Foundation Symposium. J. and A. Churchill, London 1970: 132-133.
21. Revesz T., Holton J.L., Doshi B. i wsp.: Cytoskeletal pathology in familial cerebral amyloid angiopathy (British type) with non-neuritic amyloid plaque formation. Acta Neuropathol. (Berl.) 1999; 97: 170-176.
22. Holton J.L., Lashley T., Ghiso J. i wsp.: Familial Danish dementia: a novel form of cerebral amyloidosis associated with deposition of both amyloid-Dan and amyloid-beta. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2002; 61: 254-267.
23. Schwab C., Hosokawa M., Akiyama H., McGeer P.L.: Familial British dementia: colocalization of furin and ABri amyloid. Acta Neuropathol. (Berl.) 2003; 106: 278-284.
24. Strömgen E.: Heredopathia ophthalmoto-encephalica. W: Vinken P.J., Bruyn G.W. (red.): Handbook of Clinical Neurology. Vol. 42. North-Holland Publishing Co., Amsterdam 1981: 150-152.
25. Vidal R., Revesz T., Rostagno A. i wsp.: A decamer duplication in the 3' region of the *BRI* gene originates an amyloid peptide that is associated with dementia in a Danish kindred. Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A. 2000; 97: 4920-4925.
26. Gibson G., Gunasekera N., Lee M. i wsp.: Oligomerization and neurotoxicity of the amyloid ADan peptide implicated in familial Danish dementia. J. Neurochem. 2004; 88: 281-290.
27. Revesz T., Ghiso J., Lashley T. i wsp.: Cerebral amyloid angiopathies: a pathologic, biochemical, and genetic view. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2003; 62: 885-898.
28. Luyendijk W., Schoen J.H.R.: Intracerebral hematomas. A clinical study of 40 surgical cases. Psychiatr. Neurol. Neurochir. 1964; 67: 445-468.
29. Luyendijk W., Bots G.T.A.M., Vegter-van der Vlis M. i wsp.: Hereditary cerebral haemorrhage caused by cortical amyloid angiopathy. J. Neurol. Sci. 1988; 85: 267-280.
30. Maat-Schieman M.L., van Duinen S.G., Bornebroek M. i wsp.: Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type (HCHWA-D): II – A review of histopathological aspects. Brain Pathol. 1996; 6: 115-120.
31. Maat-Schieman M.L., Yamaguchi H., Hegeman-Kleinn I.M. i wsp.: Glial reactions and the clearance of amyloid beta protein in the brains of patients with hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type. Acta Neuropathol. (Berl.) 2004; 107: 389-398.
32. Tagliavini F., Giaccone G., Bugiani O., Frangione B.: Ubiquitinated neurites are associated with preamyloid and cerebral amyloid beta deposits in patients with hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis Dutch type. Acta Neuropathol. (Berl.) 1993; 85: 267-271.
33. Maat-Schieman M.L., Yamaguchi H., van Duinen S.G. i wsp.: Age-related plaque morphology and C-terminal heterogeneity of amyloid beta in Dutch-type hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis. Acta Neuropathol. (Berl.) 2000; 99: 409-419.
34. Yamaguchi H., Maat-Schieman M.L., van Duinen S.G. i wsp.: Amyloid beta protein (Abeta) starts to deposit as plasma membrane-bound form in diffuse plaques of brains from hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type, Alzheimer disease and nondemented aged subjects. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 2000; 59: 723-732.
35. Bornebroek M., De Jonghe C., Haan J. i wsp.: Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis Dutch type (AbetaPP

- 693): decreased plasma amyloid-beta 42 concentration. *Neurobiol. Dis.* 2003; 14: 619-623.
36. Levy E., Carman M.D., Fernandez-Madrid I.J. i wsp.: Mutation of the Alzheimer's disease amyloid gene in hereditary cerebral hemorrhage, Dutch type. *Science* 1990; 248: 1124-1126.
  37. Arnason A.: Apoplexie und ihre Vererbung. *Acta Psychiat. Neurol.* 1935; 7 (supl.): 1-180.
  38. Gudmundsson G., Hallgrímsson J., Jonasson T.A., Bjarnason O.: Hereditary cerebral haemorrhage with amyloidosis. *Brain* 1972; 95: 387-404.
  39. Jenson O., Gudmundsson G., Arnason A. i wsp.: Hereditary cystatin C ( $\gamma$ -trace) amyloid angiopathy of the CNS causing cerebral hemorrhage. *Acta Neurol. Scand.* 1987; 76: 102-114.
  40. 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: 2974-2978.
  41. Glenner G.G., Wong C.W.: Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1984; 120: 885-890.
  42. Strozzyk D., Blennow K., White L.R., Launer L.J.: CSF Abeta 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology* 2003; 60: 652-656.
  43. Hart M.N., Merz P., Bennett-Gray J. i wsp.: beta-amyloid protein of Alzheimer's disease is found in cerebral and spinal cord vascular malformations. *Am. J. Pathol.* 1988; 132: 167-172.
  44. Mandybur T.I., Gore I.: Amyloid in late postirradiation necrosis of brain. *Neurology* 1969; 19: 983-992.
  45. Morris J.H., Nagy Z.: Alzheimer's disease. W: Esiri M.M., Lee V.M.Y., Trojanowski J.Q. (red.): *The Neuropathology of Dementia*. Cambridge University Press, Cambridge 2004: 161-206.
  46. Tian J., Shi J., Bailey K., Mann D.M.: Negative association between amyloid plaques and cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.* 2003; 352: 137-140.
  47. Attems J., Jellinger K.A.: Only cerebral capillary amyloid angiopathy correlates with Alzheimer pathology – a pilot study. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 2004; 107: 83-90.
  48. Attems J., Lintner F., Jellinger K.A.: Amyloid beta peptide 1-42 highly correlates with capillary cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease pathology. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 2004; 107: 283-291.
  49. Preston S.D., Steart P.V., Wilkinson A. i wsp.: 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.* 2003; 29: 106-117.
  50. Nicoll J.A., McCarron M.O.: APOE gene polymorphism as a risk factor for cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhage. *Amyloid* 2001; 8 (supl. 1): 51-55.
  51. Tian J., Shi J., Bailey K. i wsp.: Association between apolipoprotein E e4 allele and arteriosclerosis, cerebral amyloid angiopathy, and cerebral white matter damage in Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75: 696-699.
  52. Chalmers K., Wilcock G.K., Love S.: APOE epsilon 4 influences the pathological phenotype of Alzheimer's disease by favouring cerebrovascular over parenchymal accumulation of A beta protein. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2003; 29: 231-238.
  53. Grabowski T.J., Cho H.S., Vonsattel J.P. i wsp.: Novel amyloid precursor protein mutation in an Iowa family with dementia and severe cerebral amyloid angiopathy. *Ann. Neurol.* 2001; 49: 697-705.
  54. Greenberg S.M., Shin Y., Grabowski T.J. i wsp.: Hemorrhagic stroke associated with the Iowa amyloid precursor protein mutation. *Neurology* 2003; 60: 1020-1022.
  55. Rebeck G.W., Cho H.S., Grabowski T.J., Greenberg S.M.: The effects of AbetaPP mutations and APOE polymorphisms on cerebral amyloid angiopathy. *Amyloid* 2001; 8 (supl. 1): 43-47.
  56. Galuske R.A., Drach L.M., Nichtweiss M. i wsp.: Colocalization of different types of amyloid in the walls of cerebral blood vessels of patients suffering from cerebral amyloid angiopathy and spontaneous intracranial hemorrhage: a report of 5 cases. *Clin. Neuropathol.* 2004; 23: 113-119.
  57. Nochlin D., Bird T.D., Nemens E.J. i wsp.: Amyloid angiopathy in a Volga German family with Alzheimer's disease and a presenilin-2 mutation (N141I). *Ann. Neurol.* 1998; 43: 131-135.
  58. Hendriks L., van Duijn C.M., Cras P. i wsp.: Presenile dementia and cerebral haemorrhage linked to a mutation at codon 692 of the beta-amyloid precursor protein gene. *Nat. Genet.* 1992; 1: 218-221.
  59. Kiuru S.: Gelsolin-related familial amyloidosis, Finnish type (FAF), and its variants found worldwide. *Amyloid* 1998; 5: 55-66.
  60. Levy E., Haltia M., Fernandez-Madrid I. i wsp.: Mutation in gelsolin gene in Finnish hereditary amyloidosis. *J. Exp. Med.* 1990; 172: 1865-1867.
  61. Ghiso J., Haltia M., Prelli F. i wsp.: Gelsolin variant (Asn-187) in familial amyloidosis, Finnish type. *Biochem. J.* 1990; 272: 827-830.
  62. Maury C.P.: Gelsolin-related amyloidosis. Identification of the amyloid protein in Finnish hereditary amyloidosis as a fragment of variant gelsolin. *J. Clin. Invest.* 1991; 87: 1195-1199.