

# **PENGARUH USIA PADA KADAR BETA-AMYLOID PLASMA**



**Oleh**

**Yuliarni Syafrita**

**BAGIAN NEUROLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN/  
RS DR M DJAMIL PADANG  
2015**

# PENGARUH USIA PADA KADAR BETA-AMYLOID PLASMA

Yuliarni Syafrita

Staf Pengajar Neurologi FK Unand/RSUP Dr M Djamil Padang

## Abstrak

**Latar Belakang :** Usia lanjut merupakan faktor risiko untuk berbagai penyakit neurodegeneratif dan merupakan faktor risiko mayor untuk Penyakit Alzheimer, yaitu penyakit yang ditandai oleh hilangnya fungsi memori dan kognitif. Tidak seimbang antara produksi, pemecahan dan *clearance* beta amyloid di otak, merupakan proses patofisiologi awal menumpuknya beta amyloid di jaringan otak. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk melihat pengaruh usia terhadap kadar beta amyloid plasma.

**Metode :** Penelitian ini bersifat observasional dengan disain *cross sectional*, membandingkan kadar beta amyloid plasma antara kelompok usia muda, usia lanjut dan usia lanjut yang mengalami stroke iskemik.

**Hasil :** Kadar A $\beta$ 40 plasma usia muda lebih tinggi dari usia lanjut sehat, perbedaan ini bermakna secara statistik ( $p = 0,011$ ). Kadar A $\beta$ 40 usia lanjut sehat lebih tinggi dari usia lanjut yang mengalami stroke, perbedaan ini bermakna secara statistik ( $p < 0,001$ ). Kadar A $\beta$ 42 plasma usia muda lebih tinggi dari usia lanjut sehat, perbedaan ini bermakna secara statistik ( $p = 0,002$ ). Ditemukan kadar A $\beta$ 42 pada usia lanjut yang mengalami stroke jauh lebih tinggi dibanding usia lanjut sehat

**Kesimpulan :** Ditemukan kadar A $\beta$ 40 & A $\beta$ 42 plasma yang lebih tinggi pada usia muda dibandingkan usia lanjut sehat. Adanya stroke iskemik pada usia lanjut, menyebabkan rendahnya kadar A $\beta$ 40 plasma dan meningkatnya kadar A $\beta$ 42 plasma.

Kata kunci : stroke iskemik, beta-amyloid 40, beta-amyloid 42, usia

## Abstrack

**Background:** Advancing age is a risk factor for many neurodegenerative disorders, and the major risk factor for Alzheimer's disease (AD), a disease characterized by progressive memory and cognitive loss. The imbalance between production, degradation, and clearance of beta amyloid in the brain is an early pathophysiological process responsible for the accumulation of beta amyloid in the brain tissue. The aim of this study is to find out the effect of age on the blood levels of beta amyloid.

**Methods:** This was an observational study with cross sectional design, comparing blood levels of beta amyloid among younger age groups, the healthy elderly and the elderly who suffered from ischemic stroke.

**Results:** The blood level of A $\beta$ 40 in the younger age subject is higher than the healthy elderly and was statistically significant ( $p = 0.011$ ). The blood level A $\beta$ 40 in the healthy elderly is higher than the elderly who experienced an ischemic stroke and was also statistically significant ( $p < 0.001$ ). The blood level of A $\beta$ 42 in younger age is higher than the healthy elderly and this difference was statistically significant ( $p = 0.002$ ). The blood level of A $\beta$ 42 in the elderly who experienced stroke is much higher than the healthy elderly.

**Conclusion:** The blood level A $\beta$ 40 and A $\beta$ 42 are found higher in younger age than the healthy elderly. The ischemic stroke event in the elderly cause the decreasing blood level of A $\beta$ 40 and increasing level of A $\beta$ 42.

Keywords: ischemic stroke, beta-amyloid 40, beta-amyloid 42, age

## **Pendahuluan**

Usia lanjut merupakan faktor risiko untuk berbagai penyakit neurodegeneratif dan merupakan faktor risiko mayor untuk Penyakit Alzheimer, yaitu penyakit yang ditandai oleh hilangnya fungsi memori dan kognitif<sup>1</sup>. *Cascade beta amyloid* (A $\beta$ ) merupakan mekanisme utama yang paling banyak dianut sebagai penyebab penyakit ini, dimana akan terjadi akumulasi amyloid pada otak penderita, membentuk beta amyloid oligomerik yang toksik, *plaque amyloid*, inflamasi dan *neurofibrillary tangles*<sup>2-4</sup>. Akumulasi beta amyloid di otak para usia lanjut dan penderita Alzheimer, diyakini terjadi karena terganggunya *clearance* beta amyloid dibandingkan teori yang mengatakan terjadinya peningkatan produksi<sup>4-7</sup>.

Telah dibuktikan bahwa sejalan bertambahnya usia terjadi perubahan transport beta amyloid pada *blood brain barrier* (BBB) yang signifikan<sup>5,8</sup>. Perubahan ini menyebabkan penurunan *efflux* beta amyloid dari otak dan meningkatnya *influx* beta amyloid dari sistemik ke dalam otak, sehingga terjadi penumpukan beta amyloid di otak. Ekspresi perubahan transport beta amyloid yang seperti ini juga ditemukan pada otak penderita Alzheimer<sup>9,10</sup>. Ditemukan juga perubahan terkait usia pada barier darah dan cairan serebrospinal (CSS), serta adalah penting untuk mengetahui pengaruh usia pada jalur-jalur transport alternatif lainnya, yang berperan juga pada *clearance* beta amyloid<sup>11,12</sup>.

Pembersihan beta amyloid pada *blood brain barrier* (BBB) merupakan suatu proses transport aktif dengan bantuan reseptor *low density lipoprotein receptor related protein 1* (LRP-1) dan *P-glycoprotein* (P-gp) yang akan mengeluarkan beta amyloid dari otak ke sistemik. Beta amyloid plasma juga bisa masuk ke otak melalui BBB dengan bantuan *receptor for advanced glycation end products* (RAGE). Ketidakseimbangan antara produksi, pemecahan dan *clearance* beta amyloid, menyebabkan menumpuknya beta amyloid di otak<sup>13,14</sup>.

## **Metode**

Penelitian ini bersifat observasional dengan disain *cross sectional*, dilakukan selama periode Maret hingga Desember 2013 di bagian neurologi RS Dr M Djamil Padang menggunakan kelompok usia lanjut dengan stroke, usia lanjut sehat dan usia muda. Mengikutkan 84 penderita usia lanjut yang mengalami stroke iskemik, 42 usia lanjut sehat dan 17 orang usia muda. Pemeriksaan kadar beta amyloid dilakukan dalam 72 jam onset stroke iskemik untuk kelompok usia lanjut yang mengalami stroke iskemik. Semua kelompok usia lanjut yang

mengalami stroke merupakan serangan stroke iskemik yang pertama, dengan faktor risiko vaskuler.

Rentang usia pada kelompok usia lanjut yang mengalami stroke adalah 50 – 83 tahun ( $61,11 \pm 8,56$ ), kelompok usia lanjut sehat 50 – 74 tahun ( $59,05 \pm 6,57$ ) dan kelompok usia muda 23 – 34 tahun ( $27,24 \pm 4,16$ ). Pada saat masuk rumah sakit, dilakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik yang lengkap dan dicatat dalam *medical record*. Sampel darah dalam keadaan puasa diambil dalam 6 – 72 jam onset dan dimasukkan ke dalam tabung vacutab EDTA. kemudian plasmanya di simpan pada suhu  $-80^{\circ}\text{C}$  untuk kelompok usia lanjut yang mengalami stroke. Untuk kelompok usia lanjut normal dan usia muda, sampel darah diambil dalam keadaan puasa, dimasukkan ke dalam tabung vacutab EDTA. kemudian plasmanya di simpan pada suhu  $-80^{\circ}\text{C}$ .

### **Analisis Biokimia**

Kadar beta amyloid 40 ( $\text{A}\beta_{40}$ ) dan beta amyloid 42 ( $\text{A}\beta_{42}$ ) plasma di ukur dengan komersial *double sandwich enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) kits (Cell Biolabs Inc, STA-338. (888) CBL - 0505) sesuai menurut instruksi pabrik yang memproduksi. Semua sampel darah di analisa pada waktu yang sama, menggunakan reagensia dari pabrik yang sama di laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang, Indonesia.

### **Analisa Statistik**

Semua perhitungan statistik dilakukan menggunakan komputerisasi, data dipresentasikan dalam bentuk median (min – maks). Perbedaan antara grup dianalisa dengan uji Kruskal-Wallis dengan post hoc uji Mann-Whitney. Data frekuensi dianalisis dengan test korelasi antar variable dengan chi-square, dianggap bermakna bila nilai  $p < 0,05$ .

### **Hasil**

Selama periode Maret – Desember 2013, didapatkan 143 subjek penelitian yang terdiri dari 84 kelompok usia lanjut yang mengalami stroke iskemik dengan rerata umur  $61,1 \pm 8,5$ , 42 kelompok usia lanjut sehat dengan rerata umur  $59,1 \pm 6,6$  dan 17 kelompok usia muda dengan rerata umur  $27,2 \pm 4,2$ .

Berikut data dasar ketiga kelompok penelitian

Tabel 1. Karakteristik Dasar Data Penelitian

	n	%	p
Jumlah Laki-Laki/Perempuan			
• Usia lanjut Mengalami Stroke	41/43	48,8/51,2	0,194*
• Usia lanjut Sehat	19/23	45,2/54,8	
• Usia Muda	12/5	70,6/29,4	
Pendidikan tinggi/Pendidikan rendah			
• Usia lanjut Mengalami Stroke	29/55	34,5/65,5	0,009*
• Usia lanjut Sehat	9/33	21,4/78,6	
• Usia Muda	17/0	100/0	

\*Kruskal-Wallis

Untuk pendidikan, Uji Kruskal-Wallis. Uji post-hoc Mann-Whitne : Usia lanjut mengalami Stroke vs Usia lanjut sehat  $p = 0,133$ , Usia lanjut mengalami stroke vs Usia muda  $p = 0,004$ , Usia lanjut sehat vs Usia muda  $p = 0,04$

Dari tabel 1 dapat dilihat bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna untuk jenis kelamin pada ketiga kelompok ( $p = 0,194$ ), sementara untuk tingkat pendidikan didapatkan nilai  $p = 0,009$ , yang berarti terdapat perbedaan yang bermakna. Untuk mengetahui, kelompok mana yang berbeda secara bermakna pada ketiga kelompok, maka dilakukan test pos-hoc Mann-Whitney. Dari test ini diketahui tidak ada perbedaan yang bermakna tingkat pendidikan kelompok usia lanjut yang mengalami stroke dan kelompok usia lanjut sehat. Terdapat perbedaan yang bermakna tingkat pendidikan antara kelompok usia lanjut yang mengalami stroke vs usia muda ( $p = 0,004$ ) dan kelompok usia lanjut sehat dengan kelompok usia muda ( $p = 0,04$ ).

Tabel 2. Hubungan Kadar A $\beta$  40 dengan Kelompok Umur

Kelompok Studi	Kadar A $\beta$ 40	p
Usia lanjut Mengalami Stroke	461.12 (9.62 - 1185.22)	< 0,001*
Usia lanjut Sehat	1077.95 (46.823 - 2739.51)	
Usia Muda	2739.51 (46.82 - 8483.32)	

\*Uji Kruskal-Wallis. Uji post-hoc Mann-Whitne : Usia lanjut yang mengalami stroke vs Usia lanjut sehat  $p < 0,001$ , Usia lanjut yang mengalami stroke vs Usia muda  $p = 0,001$ , Usia lanjut sehat vs Usia muda  $p = 0,011$

Dari tabel diatas ditemukan ada perbedaan yang bermakna rerata kadar A $\beta$ 40 pada ketiga kelompok, baik antara usia lanjut yang mengalami stroke dengan usia lanjut sehat dan usia muda, Kadar A $\beta$ 40 plasma paling tinggi ditemukan pada usia muda, yang akan mengalami penurunan pada usia lanjut sehat dan kadarnya akan lebih rendah lagi pada usia lanjut yang mengalami stroke iskemik.

Tabel 3. Hubungan Kadar A $\beta$  42 dengan Kelompok Umur

Kelompok Studi	Kadar A $\beta$ 42	p
Usia lanjut Mengalami Stroke	29.82 (0.259 - 88.19)	< 0,001*
Usia Injut Sehat	8.79 (1.05 - 28.19)	
Usia Muda	18.11 (7.69 - 35.69)	

\*Uji Kruskal-Wallis. Uji post-hoc Mann-Whitne : Usia lanjut yang mengalami Stroke vs Usia lanjut sehat p < 0,001, Usia lanjut yang mengalami stroke vs Usia muda p = 0,039, Usia lanjut normal vs Usia muda p = 0,002.

Dari tabel diatas ditemukan ada perbedaan yang bermakna rerata kadar A $\beta$ 42 pada ketiga kelompok, baik antara usia lanjut yang mengalami stroke dengan usia lanjut sehat dan usia muda. Kadar A $\beta$ 42 plasma ditemukan lebih tinggi pada usia muda, yang akan mengalami penurunan pada usia lanjut sehat dan kadarnya akan meningkat lebih tinggi lagi pada kelompok usia lanjut yang mengalami stroke iskemik.

### Diskusi

Telah dilakukan penelitian terhadap 84 usia lanjut yang mengalami stroke iskemik dan 42 orang usia lanjut sehat serta 17 orang usia muda. Ketiga kelompok subjek penelitian mempunyai perbandingan jenis kelamin yang relatif setara dengan nilai p= 0,194, namun untuk tingkat pendidikan, terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok usia lanjut yang mengalami stroke dengan kelompok usia muda (p=0,004) dan antara kelompok usia lanjut sehat dengan usia muda (p=0,04). Tidak ada perbedaan tingkat pendidikan antara kelompok usia lanjut yang mengalami stroke iskemik dengan kelompok usia lanjut sehat (p=0,133). Pengaruh perbedaan tingkat pendidikan antara kelompok usia lanjut, baik yang sehat maupun yang mengalami stroke, dengan usia muda tidak bisa dianalisis karena tak satupun subjek dari kelompok usia muda ini yang memiliki tingkat pendidikan yang rendah.

Dalam keadaan normal adanya pembersihan A $\beta$  akan mempertahankan kadar yang rendah di otak. Peptida ini dibersihkan melalui sawar darah otak oleh *low-density lipoprotein receptor related protein-1* (LRP1). *Low-density lipoprotein receptor related protein-1* memungkinkan terjadi pengeluaran A $\beta$  yang bebas, yang berikatan dengan apolipoprotein E2 (APOE2), APOE3 atau dengan  $\alpha$ 2-macroglobulin, sedangkan APOE4 menghambat beberapa dari transport ini. *Low-density lipoprotein receptor related protein-2* (LRP2) mengeluarkan A $\beta$  yang berikatan



dengan clusterin (APOEJ) melalui sawar darah otak dan terlihat bahwa cenderung yang dikeluarkan adalah A $\beta$ 42<sup>15</sup>.

Pada sirkulasi sistemik, sebagian besar (70 – 90%) A $\beta$  berikatan dengan LRP1 yang larut (sLRP1), yang dalam keadaan normal mencegah masuknya A $\beta$  ke dalam otak. LRP1 yang larut (dalam plasma) bertindak sebagai tempat penyimpanan A $\beta$  di sirkulasi sebelum dibersihkan oleh hati dan ginjal. Bila kadar sLRP1 berkurang, maka jumlah A $\beta$  yang bebas di sirkulasi akan meningkat dan akan masuk ke otak melalui BBB dengan bantuan *receptor of advanced glycation endproduct* (RAGE)<sup>16</sup>.

Ditemukan kadar A $\beta$ 40 dan A $\beta$ 42 plasma yang tinggi pada kelompok usia muda dibandingkan kelompok usia lanjut sehat dan perbedaan ini bermakna secara statistik. Dari studi pada binatang diketahui bahwa pembersihan sistemik A $\beta$  dipengaruhi oleh usia, pembersihan pada usia tua lebih lambat dibanding usia muda. Sebaliknya BBB binatang usia tua lebih permeabel terhadap A $\beta$ 40 dibanding usia lebih muda, sehingga jumlah A $\beta$  yang masuk dari sistemik ke otak akan bertambah pada usia tua dibanding usia muda<sup>17</sup>.

Berdasarkan temuan ini, dapat dimengerti bahwa akibat pembersihan sistemik pada usia lanjut lebih lambat dibanding usia muda, maka kadar A $\beta$  sistemik lebih tinggi pada usia lanjut. Sebaliknya BBB binatang usia lanjut lebih permeabel terhadap A $\beta$ 40 dibanding usia muda, sehingga jumlah A $\beta$ 40 yang masuk dari sistemik ke otak akan bertambah pada usia lanjut, maka kadar A $\beta$ 40 plasma usia lanjut lebih rendah di bandingkan usia muda.

Ditemukan A $\beta$ 40 usia lanjut sehat lebih tinggi dari usia lanjut yang mengalami stroke, temuan ini berbeda dengan yang dilaporkan oleh Lee (2005), bahwa terdapat peninggian kadar A $\beta$ 40 dalam sirkulasi pada fase akut stroke di banding kontrol dan terdapat hubungan antara besarnya infark dengan tingginya kadar A $\beta$ 40<sup>18</sup>. Beta-amyloid 40 secara kimia, lebih mudah larut dibandingkan A $\beta$ 42. Beta-amyloid 40 cenderung membentuk angiopati pada pembuluh darah serebral, sedangkan A $\beta$ 42, cenderung membentuk plaq amyloid di otak<sup>19</sup>. Sehubungan dengan kecenderungan seperti ini, diduga bahwa pada pasien dengan stroke, atau pada pasien dengan faktor risiko vaskuler, kadar A $\beta$ 40 plasma akan menurun, karena sebagian besar sudah mengendap pada dinding pembuluh darah serebral membentuk *cerebral amyloid angiopathy* (CAA)<sup>20-22</sup>.

Ditemukan kadar A $\beta$ 42 plasma yang tinggi pada kelompok usia lanjut yang mengalami stroke dibandingkan kelompok usia lanjut sehat ( $p < 0,001$ ) dan dibanding kelompok usia muda ( $p =$

0,039), dan perbedaan ini bermakna secara statistik. Peninggian kadar A $\beta$ 42 plasma pada kelompok usia lanjut yang mengalami stroke dibanding usia lanjut sehat ada hubungan dengan peninggian produksi beta amyloid akibat hipoksia serebri, baik hipoksia karena proses stroke iskemik maupun hipoksia karena adanya faktor risiko vaskuler yang telah berlangsung lama. Melalui proses pembersihan, beta-amyloid yang terbentuk ini akan dikeluarkan dari otak melalui BBB masuk kedalam sirkulasi perifer. Beta-amyloid 40 yang terbentuk di otak, sebagian besar akan mengendap di dinding pembuluh darah intrakortikal, membentuk *cerebral amyloid angiopathy* (CAA), sedangkan A $\beta$ 42 yang terbentuk di otak akan terus dibersihkan dari otak, sehingga kadarnya di perifer (plasma) akan meningkat. Selain itu Monro (2002), penelitiannya pada hewan coba mendapatkan bahwa selain *low-density lipoprotein receptor related protein-1* (LRP1), LRP2 juga berperan dalam pembersihan A $\beta$  dari otak, khususnya hanya untuk A $\beta$ 42<sup>15</sup>, sehingga A $\beta$ 40 makin menumpuk di otak dan kadarnya di sistemik lebih rendah dibanding A $\beta$ 42.

## KESIMPULAN

1. Ditemukan kadar A $\beta$ 40 dan A $\beta$ 42 plasma yang lebih tinggi pada usia muda dibanding usia lanjut.
2. Ditemukan kadar A $\beta$ 40 plasma yang lebih rendah pada usia lanjut yang mengalami stroke dibandingkan usia lanjut sehat.
3. Ditemukan kadar A $\beta$ 42 yang lebih tinggi pada usia lanjut yang mengalami stroke dibandingkan usia lanjut sehat.

## Daftar Kepustakaan

1. Hardy J: A hundred years of Alzheimer's disease research. *Neuron* 2006, 52:3-13.
2. Querfurth HW, LaFerla FM: Alzheimer's disease. *N Eng J Med* 2010, 362:329-344.
3. Yankner BA, Lu T: Amyloid beta-protein toxicity and the pathogenesis of Alzheimer disease. *J Biol Chem* 2009, 284:4755-4759.
4. Selkoe DJ: Toward a comprehensive theory for Alzheimer's disease. Hypothesis: Alzheimer's disease is caused by the cerebral accumulation and cytotoxicity of amyloid beta-protein. *Ann NY Acad Sci* 2000, 924:17-25.
5. Silverberg GD, Miller MC, Messier AA, Majmudar S, Machan JT, Donahue JE, Stopa EG, Johanson CE: Amyloid deposition and influx transporter expression at the blood-brain barrier increase in normal aging. *J Neuropathol Exp Neurol* 2010, 69:98-108.
6. Yankner BA, Lu T, Loerch P: The aging brain. *Ann Rev Pathol* 2008, 3:41-66.
7. Rubenstein E: Relationship of senescence of cerebrospinal fluid circulatory system to dementias of the aged. *Lancet* 1998, 351:283-285.



8. Silverberg GD, Messier AA, Miller MC, Machan JT, Majmudar S, Stopa EG, Donahue JE, Johanson CE: Amyloid efflux transporter expression at the blood-brain barrier declines in normal aging. *J Neuropathol Exp Neurol* 2010, 69:1034-1043.
9. Donahue JE, Flaherty SL, Johanson CE, Duncan JA, Silverberg GD, Miller MC, Tavares R, Yang W, Wu Q, Sabo E, Hovanesian V, Stopa EG: RAGE, LRP-1, and amyloid-beta protein in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 2006, 11:405-415.
10. Miller MC, Tavares R, Johanson CE, Hovanesian V, Donahue JE, Gonzalez L, Silverberg GD, Stopa EG: Hippocampal RAGE immunoreactivity in early and advanced Alzheimer's disease. *Brain Res* 2008, 1230:273-280.
11. Preston JE: Ageing choroid plexus-cerebrospinal fluid system. *Microsc Res Tech* 2001, 52:31-37.
12. Silverberg GD, Mayo M, Saul T, Rubenstein E, McGuire D: Alzheimer's disease, normal-pressure hydrocephalus, and senescent changes in CSF circulatory physiology: a hypothesis. *Lancet Neurol* 2003, 2:506-511.
13. Hartz AM, Miller DS, Bauer B: Restoring blood-brain barrier P-glycoprotein reduces brain A $\beta$  in a mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Pharmacol* 2010, 77:715-723.
14. Shibata M, Yamada S, Kumar SR, Calero M, Bading J, Frangione B, Holtzman DM, Miller CA, Strickland DK, Ghiso J, Zlokovic BV: Clearance of Alzheimer's amyloid-ss(1-40) peptide from brain by LDL receptor-related protein-1 at the blood-brain barrier. *J Clin Invest* 2000, 106:1489-1499.
15. Monro OR, Mackic JB, Yamada S, et al.. Substitution at codon 22 reduces clearance of Alzheimer's amyloid-beta peptide from the cerebrospinal fluid and prevents its transport from the central nervous system into blood. *Neurobiol Aging*, 2002;23(3):405-12
16. Deane R, Bell RD, Sagare A, and Zlokovic BV.. Clearance of amyloid- $\beta$  peptide across the blood-brain barrier: Implication for therapies in Alzheimer's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2009; March 8(1):16-30
17. Mackic JB, Bading J, Ghiso J, et al. Circulating amyloid-beta peptide crosses the blood brain barrier in aged monkey and contributes to Alzheimer's disease lesions. *Vascul Pharmacol*. 2002; 38; 303 - 313.
18. Lee PH, Bang OY, Hwang EM, et al. Circulating beta amyloid protein is elevated in patients with acute ischemic stroke. *J Neural Transm* ; 2005; Okt 112(10):1371-9.
19. Zipfel GJ, Han H, Ford AL, Lee JM. Cerebral Amyloid Angiopathy: Progressive Disruption of the Neurovascular Unit. *Stroke*. 2009; March ; 40(3 Suppl): S16-S19
20. Attems J. 2005. Sporadic cerebral amyloid angiopathy: pathology, clinical implications, and possible pathomechanisms. *Acta Neuropathol* 110: 345-359.
21. Revesz T, Holton JL, Lashley T, et al. Sporadic and familial cerebral amyloid angiopathies. *Brain Pathol*. 2002; 12:343-357.
22. Kalara RN.. The role of cerebral ischemia in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2000; 21: 321-330.