

Beynin Lenfatik Drenaj ve Protein Eliminasyon Yetmezliğine Bağlı Arteriyopatileri

Cerebral Arteriopathies due to Failure of Lymphatic Drainage and Protein Elimination

Dr. Hakan Erdoğan / Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Maltepe, İstanbul
Dr. Bilal Kelten / Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Maltepe, İstanbul
Dr. Seyho Cem Yüçetaş / Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Kars
Dr. Nilgün Çınar / Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Maltepe, İstanbul
Dr. Alper Karaoğlan / Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Maltepe, İstanbul
Dr. Erol Taşdemiroğlu / Gelişim Üniversitesi, Nörolojik Bilimler Enstitüsü, İstanbul

İletişim Adresi: Dr. Hakan Erdoğan, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Maltepe, İstanbul.
Tel: 0216 444 06 20

ÖZET

Amaç: Vücuttaki birçok organda lenfatik drenaj, tanımlı lenfatik kanallardan bölgesel lenf nodlarına kadar olan uzanım boyunca çözünmüş maddeleri, antijenleri, antijen sunucu hücreleri ve yıkılmış doku parçalarını içerir. Santral Sinir Sistemi'nin (SSS) ise, konvansiyonel lenfatik sisteme ve lenfatik drenaja sahip olmadığı, immünojenik açıdan özel bir konuma sahip olduğu düşünülür. Beynin içinde konvansiyonel lenfatik yollar olmamasına karşın, fizyolojik çalışmalar insanda beyinden servikal lenf nodlarına kadar zengin ve immünojenik açıdan önemli bir lenfatik drenajın varlığını ortaya koymuştur.

Metod: Beyin parankiminden sıvıların ve yıkılan parçaların (anormal-artık proteinler) perivasküler drenajındaki bozukluklar Protein Eliminasyon Yetmezliği Arteriyopatileri (PEYA) olarak isimlendirilmektedir. Bu tip bozukluklarda meydana gelen protein birikimleri, Serebral Amiloid Anjiyopati (SAA), Alzheimer Hastalığı (AH), Crutzfeld-Jacobs Hastalığı (CJH), Parkinson Hastalığı (PH), Kronik Travmatik Ensefalomiyopati (KTE), Frontotemporal Demans (FTD), Sporadik Amiyotrofik Lateral Skleroz (SALS) gibi proteinopatileri kapsayan hastalıkların patofizyolojileriyle ilişkilidirler.

Bulgular: Bizim düşüncemize göre, PEYA toksik, dejenere olmuş, olasılıkla kullanılmış, artık (anormal) proteinlerin ekstrasellüler ortamdan eliminasyonundaki yetersizlik ile karakterize bir hastalıktır. Bu proteinlerin anormal bir şekilde katlanmış olan çeşitlerinin nasıl toksik hale gelebildikleri ve hastalığa yol açtıkları ile ilgili bu yeni görüşler, hastalığın patogenezi ile ilgili yeni anla-

yışlar getirmekte ve ayrıca yeni bazı tedavi olanakları için de imkân sunmaktadır.

Sonuç: Bu derlemede biz, beyin interstisyel sıvısının (İSS) beyinde öncelikli yollar boyunca akışı, beyin omurilik sıvısı (BOS) ile ilişkisi ve beyin parankiminden lenfatik drenajın blokajının sonuçlarıyla ilgili bulguları gözden geçirmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Beynin lenfatik drenajı, Protein eliminasyon yetmezliği, Arteriyopatiler

ABSTRACT

Aim: In most organs of the body, lymphatic drainage involves the drainage of solutes, antigens, antigen presenting cells and tissue debris along the defined lymphatic channels to the regional lymph nodes. The Central Nervous System (CNS) is considered to be an immunologically privileged organ without conventional lymphatic system and lymphatic drainage. Although there are no conventional lymphatic pathways in the brain, physiological studies revealed a substantial and immunologically significant lymphatic drainage from brain to cervical lymph nodes in humans.

Methods: Disturbance of the perivascular drainage of fluids and solutes (abnormal- garbage proteins) from the brain parenchyma is called as Protein Elimination Failure Arteriopathies (PEFA). Those protein deposits are associated with the pathophysiology of these diseases and include Cerebral Amyloid Angiopathy (CAA), Alzheimer's Disease (AD), Cruzfeld-Jacobs Disease (CJD), Parkinson's Disease, Chronic Traumatic Encephalomyopathy (CTE),

Results: According to our opinion PEFA is a disease characterized by the failure of elimination of toxic, degenerated and possibly used garbage (abnormal) proteins from the extracellular milieu. In lights of this new idea about how abnormally folded versions of these proteins may be toxic and lead to disease, our findings are yielding insights into the disease pathogenesis but may also provide some new therapeutic insights.

Conclusion: In this review we survey the evidences for the flow of brain interstitial fluid (ISF) via the preferential pathways through the brain, its relation to cerebrospinal fluid (CSF) and the results of the blockage of lymphatic drainage form the brain parenchyma.

Keywords: Lymphatic drainage of the brain, Protein elimination failure, Arteriopathies

BEYNİN LENFATİK DRENAJ

Akciğerler, barsaklar ve deri gibi organlar arterler ve venlerden ayrı iyi bilinen lenfatik drenaj sistemine sahiptirler [1]. Doku mayisi, ince-duvarlı lenfatikler boyunca bölgesel makrofajlara ve retikulum hücreleri lenfatik sistem boyunca lenf nodlarına drene olurlar. Lenfatik drenaj, süzme basıncı, bitişik kasların kontraksiyonu ve komşu arterlerin pulsasyonları ile gerçekleştirilir [1]. Lenfatikler boyunca lenf nodlarına geçen çözülebilir antijenler, lenfositler ve antijen sunucu hücreler intibak edici immün sistemin afferent kolunu tesis ederler. Lenf nodlarında oluşturulan antikorlar ve immün sistemdeki efektör lenfositler efferent lenfe geçerler ve kan içinde hedef dokularına doğru dolaşıma başlarlar [2].

Santral sinir sistemi (SSS), başka organların lenfatik damarlarıyla karşılaştırılabilecek lenfatik kanallara sahip değildir. Yine de bu, beyin lenfatik drenajının olmadığı anlamına gelmez. Özellikle insanlarda beyin omurilik sıvısı (BOS) ve interstisyel sıvı (İSS) ikisi de müstakil yollarla beyinden bölgesel lenf nodlarına drene olurlar [3].

SSS interstisyel sıvısının lenfatik drenajı:

İnterstisyel sıvı (İSS) kandan ve beyin parankiminin metabolik aktivitesinden kaynaklanır. KBB (Kan-Beyin Bariyeri) çözünen maddelerin SSS'ne geçişini normalde sıkı bir şekilde kontrol ettiği halde SSS'ndeki İSS diğer dokulardaki İSS ile eşdeğerdir. SSS ve göz haricinde, diğer organ ve sistemlerde İSS, yegane hücre dışı sıvıdır, ve birçok organ BOS'un eşdeğerine sahip değildir.

Beyinden İSS drenajı üzerine yapılan ilk çalışmalar,

tavşanların ve sıçanların beyin parankimlerine yabancu peroksidazı, Evans mavisi ve Hint mürekkebi gibi suda çözünen izcilerin (tracer) enjeksiyonları ile yapılmıştır [4]. Bu çalışmalar, uygulanan izcilerin, beyin arterlerine yapılan enjeksiyondan sonra aynı taraftaki boyun lenf nodlarına drene olduğunu göstermiştir. İSS'nin lenfatik drenajını araştırmak üzere insan beyninin içine izcileri enjekte etmek mümkün değildir ama insanlarda, insan beyninin perivasküler lenfatik drenaj yollarının güzergâhını gösteren amiloid- β ($A\beta$) yapısında doğal bir izci mevcuttur [5, 6].

BOS ve İSS, beyin ve spinal kord ile ilişkili iki hücre dışı sıvıdır [6]. BOS drenajının yetersizliği, hidrosefali ile ilişkilidir; İSS drenajının yetersizliği ise SAA, intraserebral hemoraji, demans ve dev şişmiş perivasküler alanların nadir koşullarıyla ilişkilidir [7].

Beyin ve spinal kordaki İSS kısmen kandan ve kısmen de doku metabolizmasından kaynaklanır ve insan beyni içindeki miktarı 280 ml. civarındadır [8]. BOS, İSS'ye belli bir miktarda katkı sağlar. İnsan ve diğer memelilerin beyinlerinde vücutun diğer kısımlarıyla kıyaslanabilecek yapıya sahip lenfatik damarlar mevcut değildir. Yine de İSS beyinden yaklaşık 0.11-029 μ l/dk/gr hız ile drene olmaktadır [8]. Bu drenajın hızı, vücutun geri kalanındaki ortalama lenfatik drenaj ile karşılaştırılabilir düzeydedir [9]. İSS, $A\beta$ 'yi da ihtiva eden çözülmüş maddeler, beyinden, bazal membran ile endotelial tabaka arasında bulunan ve astrositleri saran kılcal damarların duvarlarındaki 100-150 nm genişliğindeki baziler zarlar boyunca drene olurlar ve sonra arterlerin tunica media tabakasının içindeki düz kas hücrelerinin arasındaki baziler zarların içinden geçerler [3, 4]. Bu İSS ve çözülmüş maddeler beyinden servikal lenf nodlarına drene olurlar [10]. BOS'un lenfatik drenajı daha ağırlıklı olarak kribriform plate yoluyla nazal lenfatiklere doğrudur [3, 4].

Kemirgen veya tavşan beyinlerine enjekte edilen izciler, beyin tabanındaki Willis poligonundaki arterlerin adventisya tabakasında yerleşmişlerdir, ama karotis arterlerinin boyun segmentinde tespit edilmemişlerdir. İzcinin karotis arterlerinin adventisyasındaki varlığının kafa tabanında ansızın sona ermesi, çözülmüş maddelerin ve İSS'nin arter duvarlarından servikal lenfatiklere drene olduğunu telkin etmektedir.

Her atımı takiben oluşan akım, ters yönde seyreden bir akımdır ve perivasküler lenfatik drenajı beyinden uzaklaştırması olası olan ters akımdır [11]. İSS ve çözülmüş maddelerin arter duvarları boyunca kanın akışına ters yönde drenajı, zıt akımın itici gücüne ve anterograd nabız akımının geçişi esnasındaki geri akıma engel olmak

için valf-benzeri bir etki gerektirir. Damarın ekspansiyonu ve geri çekilmesi esnasında vasküler baziler zarlarda ki şekil değişiklikleri valf-benzeri etki için bir mekanizma olabilir. Bu model ayrıca, arterlerin yaş ve ateroskleroz ile sertleşmesi sonucunda meydana gelen nabız akımının amplitüdündeki düşmenin, zıt akımın amplitüdünü de azaltacağını ve böylece sıvı ve çözünmüş maddelerin beyinden periarteriyel lenfatik drenajını aksatacağını veya yavaşlatacağını telkin eder [11]. Ayrıca, beyin içindeki kan damarlarının innervasyonlarının İSS ve çözünmüş maddelerin perivasküler drenajında rol oynadığını gösteren kanıtlar mevcuttur. Serebral damarların kolinerjik denervasyonu, Aβ'nin korteks ve arter duvarlarında bol miktarda birikimi ile sonuçlanmıştır [12].

İnsan internal karotis arteri (İKA) ile bağlantılı olan servikal lenf nodları, beyin için ilk bölgesel lenf nodları olarak işlev görebilirler. Deneysel bir çalışmada, dört adet mumyalanmış kafa üzerinde bilateral diseksiyonlar yapılmıştır [13]. Toplamda 51 adet derin yerleşimli lenf nodu tespit edilmiştir. 12 tane lenf nodunun İKA ile dolaysız ilişki içinde oldukları ve karotis kılıfının bünyesinde yerleşmiş oldukları histolojik inceleme ile teyid edilmiştir. Çözünmüş maddeler ve İSS, beyinden serebral arterler boyunca drene olabilmekte ve bu lenf nodlarına ulaşabilmektedir.

Beyin içindeki BOS ve İSS ilişkileri:

BOS ve İSS'nin drenajı için yollar, insanlarda, birbirlerinden özel bir şekilde ayrı görünmektedir. BOS, nazal lenfatikler aracılığıyla lenf nodlarına, araknoid villuslar ve granülasyonlar yoluyla doğrudan kana drene olmaktadır. Histolojik tanımıyla optik sinir, kraniyal sinirden ziyade SSS'nin bir beyaz cevher traktı olduğu halde, insandan elde edilen dokularda ışık ve transmisyon elektron mikroskoplarında lenfatikler gösterilmiştir; optik sinirin subaraknoid boşluğuna enjekte edilen Hint mürekkebi, akabinde dural lenfatiklerde görünmektedir [14]. Distal optik sinirin ve orbitanın subaraknoid boşluğundaki BOS da optik sinir duramateri içindeki lenfatikler yoluyla drene olmaktadır [15]. Yine de, İSS ve çözünmüş maddeler, kılcal damarlar ve arterlerin duvarları boyunca lenf nodlarına drene olurlar.

BOS, ventriküllerden, kan içinde absorbe olabileceği veya kan damarlarının duvarları boyunca İSS ile drene olabileceği beyaz cevhere geçer. Hidrosefalinin akut dönemlerinde, BOS'un ventriküllerden bozulmuş drenajı nedeniyle BOS interstisyel ödeme neden olarak periventriküler beyaz cevhere geçer [16]. Buna karşın, serebral korteksin gri cevheri ve bazal ganglionlar muhteme-

len İSS'nin perivasküler yollar boyunca gri cevherden etkili perivasküler drenajı nedeniyle interstisyel ödeme geliştirmezler. Bu fenomen, BOS'un perivasküler alanlara nüfuz edebileceğini düşündürür. Sıçanlarda ve insanlarda İSS'nin %10-15'i BOS'a drene olur [9].

Deney hayvanlarının subaraknoid boşluklarına enjekte edilen çözünbilir izciler beyin ve spinal kordda perivasküler alanlar boyunca ilerleyebilirler, ama çözünmeyen tanecikler ve kırmızı kan hücreleri piamater tarafından engellenirler ve hücre dışı alana giremezler. Piamater subaraknoid mesafeyi altında yatan beyinden ayıran, BOS ve İSS arasında bir bariyer haline gelmiştir [17]. Piamater çok ince bir katmandır, sıvı ve küçük moleküllere karşı tamamen geçirgen olabilir. Çözünmeyen tanecikler ve kırmızı kan hücreleri için bir bariyer olsa da, makrofajların migrasyonunu engellemez [18]. Bu, gliyanın serebral kortikal yüzeyi üzerindeki glia limitans ve tüm spinal kord sarı subpial kollajen tabakanın enflamatuvar hücrelerin migrasyonu için İSS ve BOS arasındaki temel bariyerler olduklarını düşündürür [19].

Genellikle penetre edici intraserebral damarların Virchow-Robin aralıkları olarak da bilinen kuşatıcı perivasküler alanlar tarafından beyin parankiminden ayrıldıkları düşünülmüştür. Uzun bir süre boyunca Virchow-Robin aralığının subaraknoid boşluğun bir genişlemesi olduğu ve BOS ile yakın bileşime sahip sıvı içerdiği fikri hâkim olmuştur [20]. Buna karşın, daha yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda, beyin yüzeyindeki subaraknoid boşluğun bu perivasküler aralıklarla doğrudan bir devamlılığının olduğu, ama penetre edici arteriyel perivasküler aralıkların, piamaterin devamı olan leptomeningeal hücrelerden oluşan bir zarla subpial ve subaraknoid boşluklardan ayrıldığı ileri sürülmüştür [21, 22]. Beyaz cevher, santral gri cevher ve orta beyin içindeki perivasküler aralıkların genişleyebilir oldukları ortaya atılmıştır. İmmün yönden yeterli perivasküler hücreler normalde bu perivasküler aralıklarda bulunurlar [23].

Nörovasküler birim:

Nörovasküler birim, beynin nöronlar, astrositler, beyin endoteli, perisitler, vasküler düz kas hücreleri (VDKH), mikrogliyal ve perivasküler makrofajlar dâhil olmak üzere beynin bütün temel hücresel elemanlarından meydana gelir. Serebral arterler üç katmandan oluşur; tunica intima (endotel), tunica media (temel olarak VDKH), kollajen fibroblastları ve faaliyetteki sinirleri içeren tunica adventitia. VDKH, nörovasküler birimin devamlılığı için temel teşkil eden serebral kan akımını kontrol eder [24]. Penetre edici arterler daha ileride arteriyoller ve kılcal

damarlar için destek sağlayan ekstraselüler matriksin bazal lamina tarafından kısmen ayrılmış endotel ve perisitlerin meydana getirdiği kapiller mikrodolaşım sistemi (6-10 µ çapta) halinde dallanırlar. İnsan beyni içindeki kapiller damarların uzunluğu yaklaşık 400 mil, moleküler transport için müsait kapiller yüzey alanı yaklaşık 20 m² dir. Bu kapiller damarları yapan beyin endotel hücrelerinin sınıksız kapanmış tek katmanlı yapısı, çözünen maddelerin kan ve beyin arasındaki pasif değişimine engel olan KBB'nin anahtar bileşenidir. Perisitlerin çıkıntıları endoteli sararlar ve onlarla, özelleşmiş sinaps-benzeri vida-yuva bağlantıları yoluyla doğrudan iletişim kurarlar. Perisitler, mikro stabilitesini devam ettirmekte temel bir role sahiptirler ve ayrıca beyin kan akımını düzenledikleri gösterilmiştir. Astrositlerin ayakları ayrıca lümenin uzakta kapiller yüzeye temas kurarlar. Normal beyinde perikapiller alan içinde münferit olarak mikroglialar da bulunmaktadır.

PROTEİN ELİMİNASYON YETMEZLİĞİ ARTERİYOPATİLERİ

İSS ve SSS'de çözünen maddelerin dengesi çeşitli nörolojik hastalıklarda İSS'nin fazla üretimi veya drenajının yetersizliğine bağlı olarak farklı şekillerde dağılım gösterebilir. SSS hasarı ile ilişkili vazojenik ödemde muazzam miktarda sıvı ve proteinler perivasküler drenaj sistemini fazla yük altında bırakabilir. Benzer şekilde, akut hidrosefalide BOS'un periventriküler beyin parankimine infüzyonu özellikle beyaz cevher içindeki İSS drenaj sistemini baskı altına alacak gibi görünür.

Kapiller ve arter duvarlarındaki baziller zarlar boyunca lenfatik drenaj yalnızca beyin için geçerli bir fenomen değildir. Bazı hastalıklar üzerine yapılan analizler, başka organlarda benzer perivasküler drenaj yollarının mevcut olduğunu göstermiştir [3]. Bunun yanında, Aβ haricindeki peptid ve proteinler beyin ve diğer organların duvarlarında birikirler.

SAA'da en çok etkilenen Aβ'nin yanında sistatin C, Gelsolin, priyon proteini, ABri and ADan serebral arter duvarlarında birikirler. Özellikle ABri, beyin ve spinal kord duvarlarında birikir. SSS dışında, transtretin ve diğer amiloidler endonöryum ve periferik sinirlerin damar duvarlarında birikirler.

TDP-43 (transaktif cevaplı DNA-bağlayıcı protein 43 geni), SSS dâhil birçok dokuda geniş çapta eksprese edilen yüksek oranda korunmuş bir proteindir. Fizyolojik işlevleri çeşitlidir ve tam olarak anlaşılabilir ama multipl biyolojik süreçleri içermesi muhtemeldir [25]. Yakın zamanlarda, TDP-43, sporadik ve ailesel frontotemporal

demans (FTD), motor nöron hastalığı (MNH), sporadik amiyotrofik lateral skleroz (ALS), kronik travmatik ensefalomiyopati (CTE), Alzheimer hastalığı (AH), hipokampal skleroz, Guam'ın Parkinson-demans kompleksi (PDK), Pick hastalığı, kortikobazal dejenerasyon, argirofilik Grain hastalığı ve Lewy cisimciği hastalığı'nda majör patolojik protein olarak tespit edilmiştir [25].

Sık görülmesi de, arter duvarlarında protein birikimi, pankreas, deri ve böbrekler gibi diğer organlarda meydana gelir. Bu örnekler, çözünen maddelerin perivasküler transportunun sistemik arterler boyunca SSS'deki lenfatik drenaja benzer bir yolla gerçekleştiğini düşündürmektedir.

Sıvıların ve çözünen maddelerin perivasküler drenajındaki bozukluk, protein eliminasyon yetmezliği arteriyopatileri olarak bilinir; serebral amiloid anjiyopati (SAA), Alzheimer hastalığı (AH), Creutzfeld-Jacobs hastalığı (CJH), kronik travmatik ensefalomiyopati (KTE), frontotemporal demans (FTD), sporadik amiyotrofik lateral skleroz (ALS), diğer TDP-43 proteinopatileri, diğer demansları ve serebral otozomal dominant arteriyopati ile beraber subkortikal infarkt ve lökoensefalopati (CADASIL)'yi kapsar. İmmün kompleks arteritlerinin, arter duvarlarındaki İSS drenaj yollarındaki immün kompleks birikimi ile PEFA grubuna dahil olmaları muhtemeldir.

Nörofibriler düğümler (NFD) ve toksik proteinler içeren nöronlar, daha sonra çevredeki nöronlar için toksik olabilecek kendi intraselüler NFD ve hiperfosforile olmuş tau gibi toksik proteinlerini ekstraselüler ortama bırakabilirler [26, 27]. Elbette, bütün sitoplazmik proteinler nöron ölümünden sonra ekstraselüler ortama salınırlar ve ekstraselüler tau dahil, bu proteinlerin bazıları nöronlar ve ortamları için toksik olabilirler.

Bu proteinlerin anormal biçimde katlanmış çeşitlerinin nasıl toksik olabileceği ve hastalığa neden olacağı ile ilgili bu yeni fikrin ışığında, hastalığın patogenezi ile ilgili anlayış geliştirilirken yeni tedavi olanakları da sağlanmaktadır. Bizim düşüncemize göre, PEYA, toksik, bozulmuş, muhtemelen kullanılmış, artık (anormal) proteinlerin ekstraselüler ortamdan eliminasyonunun yetmezliği ile karakterize bir hastalıktır.

Amiloid Beta protein

Aβ, amiloid prekürsör protein (APP) olarak adlandırılan transmembran proteinden köken alır. APP kopyalanır ve proteinler pek çok nöronda ortaya konulur. APP'ler hücre gövdelerinde, proksimal dendritler ve aksonlarda görülürler ve hızlı anterograd aksonal transport sistemi yoluyla aksonlara ve uç noktalara taşınırlar [28]. APP'nin

sinir sistemindeki işlevi (veya işlevleri) iyi tanımlanmamıştır. Dolaylı kanıtlar APP'nin adezyona aracılık etme rolünü [29] ve nöronal olan ve olmayan büyümeye katkısını [30,31] desteklemiştir. Teyid edilmemiş olsa da, bir çalışma APP ile G-protein Go₁'in birbirini etkilediğini ve böylece sinyal dönüştürücü yolları etkileyebildiğini düşündürmüştür [32]. APP ve APP gen ailesinin üyeleri, nöral hücrelerin biyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Ayrıca hücreler Alzheimer hastalığındaki çözünemeyen amiloid fibriller halinde biriken β -AP'e doğası gereği özdeş çözünebilir β -AP (amiloid protein) üretir ve salgılar [33]. Amiloid beta normal koşullarda ayrıca BOS içine de salınır ve sağlıklı beyinde bazı tanımlanmamış ekstraselüler şaperonlar tarafından kümelenmemesi amacıyla etkili bir şekilde kontrol ediliyor gibi görünmektedir [34]. β -trace olarak bilinen temel insan BOS proteini olan Lipokalin-tipinde prostaglandin D sentaz (L-PGDS) enzimi bir şaperondur ve A β 'nin yanlış katlanmasını ve kümelenmesini önleyici işlev görmektedir [35].

APP, 700 aminoasit uzunluğundadır, hücre yüzeyinde görülür ve iki farklı aspartil proteaz enzimi, APP α -sekretaz ve çeşitli uzunluklarda A β peptidleri oluşturan β -sekretaz tarafından endoproteolitik olarak kesilip ayrılabilir [36]. İki A β peptidi, özellikle A β 1-40 ve A β 1-42 (sırayla 40 ve 42 aminoasit uzunluğunda), beyinde çözünebilir şekilde bulunurlar ve beyin dokusu içinde plaklar oluşturmak üzere çözünemeyen amiloid fibriller halinde kümelenirler. 40-amino-asit uzunluğundaki A β (A β 1-40)'nin, daha uzun olan A β 1-42'ye göre çözünebilirliği fazladır ve beyin içinde ve damar duvarlarındaki dağılımları farklılık gösterir. A β 1-40, serebral amiloid anjiyopatide (SAA) arter duvarlarındaki amiloid içindeki temel form iken, A β 1-42, beyin dokusundaki plaklarda daha yaygındır [37, 38].

A β temizlenmesi çeşitli yollarla gerçekleştirilebilir [20]; 1) KBB'nin bir tarafından diğerine düşük dansiteli lipoprotein reseptörüne bağlı Protein-1 (LRP) aracılı transsitoz, A β 'yi beyin İSS'sinden kana atarak uzaklaştırır ve A β 'nin vasküler düz kas hücrelerinde ve perisitlerde LRP aracılı yıkımı perivasküler aralıktaki A β seviyelerini düşürür; 2) çözünebilir LRP (s-LRP) aracılı endojen A β 'nin "çökmesi" A β 'yi beyinden kana çeker ve onu yıkım amacıyla karaciğere taşır. Artan periferik A β temizlenmesi, serbest A β 'nin dolaşımdaki düzeyini düşürür ve bu da şaperon yüzeyinin KBB'nin bir tarafından diğerine beyinden köken alan A β 'den LRP aracılı temizlenmesini teşvik eder; 3) A β , beyin İSS'si içinde Lipokalin-tipinde prostaglandin D sentaz (L-PGDS) ve ApoE izoformları gibi beyin kökenli A β 'nin temizlenmesini arttırabilir; 4) A β 'nin beyin paran-

kiminden mikrogliyal ve perivasküler boşluklardan perivasküler beyin makrofajlarıyla temizlenmesi; 5) A β 'nin beyinde doğrudan enzimatik yıkımı; ve 6) A β 'nin perivasküler boşluklar boyunca arteriyel pulsatil akım etkisiyle oluşan pasif drenaj yoluyla eliminasyonu.

A β vasküler birikimi yalnızca orta büyüklükte ve küçük serebral arterleri ve arteriyelleri etkilemez, ayrıca sıklıkla kapiller endotelinin normal damar mimarisini değiştirir [39]. Serebral kapiller damarlardaki A β birikimi onların bazal membranlarında incelleme ve bölünmeye neden olarak KBB'nin yıkılmasına yol açar. KBB'nin yıkılması serebral metabolizmayı bozar, serebral kan akımını azaltır ve nöronal hasar ile kognitif bozukluğa neden olur [39].

A β 'nin fizyolojik işlevi konusunda az şey bilinmesine karşın [40] çözünemeyen formları, beyinden İSS ve çözünebilir maddelerin drenajını engellemede önemli bir patolojik role sahiptir.

A β , hastalığın klinik patolojik özellikleri için gerekli olsa da, kesinlikle yeterli değildir. Diffüz A β birikimleri normal yaştaki bireylerde ve primatlarda kognitif değişikliklerin görünür olmadığı bir şekilde gerçekleşir. Nörofibriler düğümler ve nöral uzantıların çeşitlilikleri ve sinaptik girişlerdeki azalma/karışıklık gibi açık iskelet anormallikleri, klinik fenotipin en güçlü göstergeleridir.

Apolipoprotein E ve Apo E4:

Apo E geni Ch 19 üzerinde yerleşmiştir ve üç tane allel kodlar; apo E2 (popülasyondaki frekansı %5-10), apo E3 (%60-70) ve apo E4 (%15-20). Periferik sinir sisteminde apoE duyu ve motor nöronların etrafındaki gliya hücrelerinde, myelinize olmayan Schwann hücreleri ve hasara uğramış periferik sinirlerin yerleşik makrofajlarında sentezlenir. SSS'de astrositler, apoE üreten asıl hücrelerdir. Bunun yanında, SSS nöronları apoE'yi fizyolojik ve patolojik koşullar altında eksprese ederler. Apolipoprotein E (apo E), nöronların korunması ve tamirinde önemli bir rol oynar, ama onun üç izoformu E2, E3 ve E4 bu kritik görevleri yerine getirme bakımından farklı yeteneklere sahiptirler [41].

Apo E ailesi içinde yalnızca Apo E4 patolojik bir şaperon gibi davranır. Apo E4, geniş bir nöropatolojik süreç çeşitliliği ile ilişkilidir. Apo E4, genel popülasyon içinde AH için en iyi bilinen genetik risk faktörüdür. Aynı şekilde, apo E4 kafa travması, inme, koroner by-pass ameliyatları sonrasındaki komplikasyonlar, Parkinson hastalığı, ALS, MS, diyabetik ööropati, uyku apnesi, Levy cisimcikli demans ve SSS iskemisinde erken başlangıç, ilerleme ve şiddet ile de bağlantılıdır [41].

Yaşam boyunca ve ilerleyen yaşla birlikte, nöronlar yeniden biçimlendirilmeli ve sinaptodendritik bağlantıları sürdürmek üzere onarılmalıdır. Lipit taşıma fonksiyonu yanında apo E bu süreçlerde önemli bir faktördür. Apo E3 ve E2 nöral hücrelerin korunması ve onarımında etkilidirler. Yine de apo E4, nöropor üzerine belirgin zarar verici etkilere sahiptir, bunlar, nöron uzantılarının dışarıya doğru gelişmelerinin inhibisyonu, nöral iskeletin bozulması, tau fosforilasyonunun stimülasyonu, nörodejenerasyon, nöronların artmış proteolitik ayrılması, azalmış kognitif fonksiyonlar, A β -aracılı lizozomal sızıntı ve apoptozis, androjen receptör uyarılması ve artmış A β birikimidir [41].

Apo E, nörobiyolojide önemli rol oynar. Bu rol, lipidlerin, SSS dahil tüm vücuttaki hücreler boyunca dağılımıdır. Apo E, SSS'de lipidlerin LDL reseptörleri aracılığıyla dağılımını sağlayan en önemli apolipoprotein'dir. LDL ve apo E SSS'de bulunmazlar. Apo E BOS'da meydana gelir. Apo E-içeren lipoproteinler, kolesterolü de içeren lipidleri hücrelerin onarımı için hasarlı bölgeye iletirler. Apo E3 ve E2 hücrelerin hayatta kalımı ve onarımları için daha etkilidirler. Buna rağmen, apo E4 ekspresyonunun nöronlarda çeşitli zararlı etkileri mevcuttur. Bunlar nörotoksite, fragmanların sitozole geçişi, fragmanların ipliksi sitoplazmik yapılarda toplanması (fosforile olmuş tau ve nörofibriler düğüm benzeri yapılar), mitokondrinin elektropotansiyel özelliğinin bozulması, beyin bünyesindeki sinaptik dendritik bağlantıların belirgin kaybıdır.

Tau Proteini ve Taupatiler

Tau proteini, birincil olarak aksonda yerleşmiş olan bir nöronal mikrotübül-bağlantılı proteindir (MAP) [42, 43]. Mikrotübüller, hücre şeklinin ve aksonal transportun sağlanmasında yer alan nöronal hücre süreçlerinin temel ögesidir [42]. Nöronal mikrotübüler ağı oluşturmak üzere tubulin monomerleri mikrotübüllere monte ederler, hücre şekil ve yapısının devamına katkıda bulunurlar ve mikrotübüller ile diğer iskelet elemanları ve aksonal transport proteinleri arasındaki bağlantıları kurarlar [44]. Tau proteini, hücre mikrotübüllerinin demetler haline gelmesini ve stabilizasyonunu uyarır, nöral uzantıların gelmesine ve nöronal hücre kutuplaşmasının sağlanmasına destek olur. Tau proteinleri öncelikle santral ve periferik sinir sistemindeki aksonlarda, SSS astrositleri ve oligodendrositlerinde eksprese edilirler [45]. Tau proteinleri 17. kromozom üzerindeki bir gen (17q21) tarafından kodlanırlar.

Tau bir fosfoproteindir ve biyolojik aktivitesi fosforilasyon tarafından regüle edilir [46]. Tau fosforilasyonu

yaşla birlikte azalır. Hiperfosforilasyon, tauyu mikrotübül yüzeyinden ayırır, aksonal bütünlüğü bozar ve toksik tau peptidlerinin toplanmasına neden olur [47]. Taunun normal fonksiyonu fosforilasyonla regüle edildiği için, bu regülasyonun kaybı anormal tau kümelenmesiyle sonuçlanır. Amiloid patolojisi olmadan tau kümelenmesi insanlarda demansa yol açmak için yeterlidir.

Tau proteinin disfonksiyonu nörodejenerasyon ve demansa neden olur. Bu nörodejeneratif bozukluklar "Taupatiler" olarak adlandırılırlar ve fosforile olmuş ve/veya kümelenmiş tau ile ilişkilidirler. Tau proteini ilk olarak AH'da nörofibriler düğümler içinde keşfedilmişlerdir. Bu nöronal protein ayrıca Alzheimer-dışı dejeneratif hastalıklardaki gliyal lezyonun bir parçasıdır. Bu gruptaki hastalıklar astrositik ve oligodendroglial ipliksi tau ihtivasi ile karakterizedir. Tau miktarındaki artış, bu proteindeki yapısal değişiklikler, fosforilasyondaki modifikasyonlar veya kümelenme, hücrelerde toksik etkiler oluşturabilir. Tau miktarında artış, bu proteinin yapısında oluşacak değişimler, fosforilasyona bağlı modifikasyonlar ya da proteinin agregasyonu hücrelerde toksik etkilere yol açabilir [48]. Fosforile olmuş tau mikrotübül-bağlantılı proteinlerin (MAP) bazılarını ayırabilir, nöronlar için toksik olabilecek mikrotübül ağının organizasyonunu bozar. Tau proteinin fazlalığı ayrıca nöronlardaki veziküllerin ve organellerin alışverişini engelleyebilir.

Prion Proteini

Çözünen bir proteinin çözünemeyen, β -katmanından zengin amiloid fibriller içinde kümelenmesi, prion hastalıkları dahil birçok nörodejeneratif hastalığın belirleyici bir karakteristiğidir. Prion proteini, enfeksiyöz doğası nedeniyle uzun zamandır benzersiz olarak düşünülmüştür. Tau, α -sinüklein, amiloid- β ve polyglutamin proteinleri gibi amiloid-üretici proteinlerle ilişkili başka hastalıklar bu anlamda klasik olarak enfeksiyöz değildirler ama yine de prionlarla ortak özellikleri paylaşırlar. Prion hastalıklarında, her vaka prion proteinin normal formu olan, PrPc'in yanlış katlanmış olan form olan PrPsc'a dönüşümüne dayanır [49]. Farklı PrPsc biçimlendiricileri veya "ajanları", karakteristik progresyon oranları ve patoloji bölgeleri ile birlikte farklı prion hastalıkları oluştururlar. Örneğin, Kuru, iyatrojenik CJH ve varyant CJH uygun şekilde ayrılmış üç prion ajanı nedeniyle meydana gelir [49].

Prionlar, sporadik olarak PrPc'in PrPsc'a dönüşümüne neden olan, bilinmeyen tesadüfi bir olayın neticesi olarak veya PrP'yi (insanlarda PRNP) kodlayan gendeki bas-kın mutasyonlar ile oluşabilir [50].

Prion proteini (PrP), prion hastalığının patogene- zinde kilit rol oynar. Fakat proteinin normal fonksiyonu halen tam olarak açıklanmış değildir. Hücresele izoform (PrP^C), SSS hücrelerine ek olarak sıklıkla immün sistemde, hematopoetik kök hücrelerde ve matür lenfoid ve mye- loid kompartmanlarda eksprese edilir. T hücre aktivasyo- nu içinde artar ve özelleşmiş lenfosit sınıfları tarafından daha yüksek düzeyde eksprese edilebilir. PrP, hematopo- etik kök hücrelerin kendilerini yenilemesi için gereklidir. Prionlar ile immün sistem arasındaki ilişki karmaşıktır. Prion hastalığındaki aşikâr immün cevabın yokluğunun PrP^{Sc} toleransına bağlı olduğu kabul edilmektedir. Bu- nun yanında, immün sistem, kompartmanlardaki prion yükünü arttırarak böylece etkili nöral invazyonu kolay- laştırarak patogeneze katkıda bulunur [51].

Tüm nörodejeneratif hastalıklar, ayrı bir beyin bölge- sindeki disfonksiyon ile birlikte başlar. Örneğin, AH'nın ilk bariz bulgusu hipokampal disfonksiyondan kaynak- lanan bellek kaybı iken, PH'nın ortaya çıkışı substantia nigranın dejenerasyonundan kaynaklanan hareket bo- zukluğudur. Sonuçta, birçok nörodejeneratif hastalık, daha büyük beyin alanlarını kapsayacak şekilde yakın nöronlar ve bağlantılardan köken alırlar. Eğer prion pa- togenesinin temel mekanizmaları uygulanırsa, yanlış katlanmış tau ve diğer amiloid oluşturan proteinler be- yin bünyesinde nörodejenerasyonu yaygınlaştırabilirler. Örneğin, PrP^C eksozomların içinde ve tünel açıcı nano- tüpler boyunca hücreden hücreye taşınabilir [49]. Prion- lar enfeksiyözdür ve bireyler arasında geçiş yapabilirler. Yine de, beyin bünyesindeki taupatiler ve amyloid- β gibi başka protein tiplerinin çoğalmasında "enfektivite" gerektir- mezler çünkü kümelenmeler yalnızca hücreler arasında hareket ederler. A β , poliglutamin, tau gibi çeşitli protein kümelenmeleri hücre içine girme yeteneğine sahiptir. Ancak hücreden-hücreye yayılımın detaylı mekanizma- ları henüz bilinmemektedir. Prion hastalıklarında ve ta- upatilerde olduğu gibi, α -sinüklein patolojisi komşuluk yoluyla veya sinaptik bağlantılı nöronlarla hareket eder [52]. Gerçekten, fetal mezensefalik dopaminerjik nöron transplantasyonu yapılan PH hastaları üzerine son çalış- malar, aşılınmış nöronlar içindeki ubiquitin ve α -sinükle- in-pozitif Lewy cisimciklerinin varlığını açıklar. Aşılınmış nöronların içindeki birikimler hasar görmüş konaktaki lezyonlardan ayrılamaz. Bu, hasar görmüş çevre doku- dan köken alarak bölgesel α -sinüklein kümelenmesini tetikleyen grefte yayıldığını telkin eder.

Enfeksiyöz olmayan amiloid oluşturan proteinler, prionlarla temel özellikleri paylaşırlar. Hücre dışı küme- lenmeler hücre içine girebilirler, protein kümelenme-

leri ko-kültür ile üretilen hücreler arasında geçerler ve eksojen kümelenmeler hayvanlardaki patolojinin ya- yılmasını sağlar. Bu veriler, sporadik ve kalıtımla geçen nörodejeneratif hastalıklardaki protein kümelenmeleri- nin anormal katlanmayı hücreden hücreye dağıttıklarını düşündürmektedir. Prionlar ile diğer amiloid oluşturan proteinler arasındaki benzerlikler daha ileri araştırmaları gerektirmektedir.

SONUÇ

SSS lenfatik drenajı serebral kapillerlerin bazal membranları boyunca başlayarak arteriyollerde tunika medyanın düz kas lifleri bazal membranları arasında de- vam eder ve leptomeningeal arterlerin adventisiasından sonra servikal lenf bezlerinde son bulur. İSS'nin lenfatik drenajının yetmezliği birçok nörodejeneratif hastalığa zemin hazırlar. Nörodejeneratif hastalıklara neden olan amiloid tipi muhtemelen atık proteinlerin hücreler arası geçişle sağlıklı komşu hücreleri ve nöral greftleri enfekte ettiği gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Williams PL (ed) Gray's Anatomy, 38th ed. Living- ston, Edinburgh. Churchill. 1995.
2. Galea I, Bechmann I, Perry VH. What is immune privilege (not)? *Trend Immunol.* 2007; 28: 12-18.
3. Weller RO, Djuanda E, Yow HY, et al. Lymphatic drainage of the brain and the pathophysio- logic of neurological disease. *Acta Neuropathol.* 2009;117:1-14.
4. Weller RO, Galea I, Carare RO, et al. Pathophysio- logic of the lymphatic drainage of the central nervous system: implications for pathogenesis and therapy of multiple sclerosis. *Pathophysio- logic.* 2010;17: 295-306.
5. Weller RO, Massey A, Newman TA, et al. Cerebral amyloid angiopathy: amyloid beta accumulates in putative interstitial fluid drainage pathways in Alzheimer's disease. *Am J Pathol.* 1998;58: 348-350.
6. Weller RO, Subash M, Preston SD, et al. Perivascu- lar drainage of amyloid- β peptides from the bra- in and its failure in cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease. *Brain Pathol.* 2008;18: 253-266.
7. Salzman KL, Osborn AG, House P, et al. Giant tu- mefactive perivascular space. *Am J neuroradiol.*

- 2005; 26 :298-305.
8. Abbott NJ. (2004) Evidence for bulk flow of brain interstitial fluid: significance of physiology and pathology. *Neurochem Int.* 2004; 45:545-552.
 9. Szentistvanyi I, Patlak CS, Willis RA, et al. Drainage of interstitial fluid from different regions of rat brain. *Am J Physiol.* 1984;264:F835-F844.
 10. Cserr HF, Knopf PM. Cervical lymphatics, the blood-brain barrier and the immunoreactivity of the brain: a new view. *Immunol Today.* 1992;13: 507-512.
 11. Schley D, Carare-Nnadi R, Please CP, et al. Mechanisms to explain the reverse perivascular transport of solutes out of the brain. *J Theor Biol.* 2006;238:962-974.
 12. Beach TG, Potter PE, Kuo YM, et al. Cholinergic deafferentation of the rabbit cortex: a new animal model of A beta deposition. *Neurosci Lett.* 2000;283:9-12.
 13. Clapham R, O'Sullivan E, Weller RO, et al. Cervical lymph nodes are found in direct relationship with the internal carotid artery: significance for the lymphatic drainage of the brain. *Clin Anat.* 2010; 23:43-47.
 14. Killer HE, Laeng HR, Groscurth P. Lymphatic capillaries in the meninges of the human optic nerve. *J Neuroophthalmol.* 1999;19: 222-228.
 15. Killer HE, Jaggi GP, Flammer J, et al. Cerebrospinal fluid dynamics between the intracranial and the subarachnoid space of the optic nerve. Is it always bidirectional? *Brain* 2007;130:514-520.
 16. Del Bigio MR, Enno TL. Effect of hydrocephalus on rat brain extracellular compartment. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2008;5: 12.
 17. Alcolado R, Weller RO, Parrish EP, et al. The cranial arachnoid and pia mater in man. Anatomical and ultrastructural observations. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1988; 14:1-17.
 18. Krahn V. Leukodiapedesis and leukocyte migration in the leptomeninges and in the subarachnoid space. *J Neurol.* 1981;226: 43-52.
 19. Nicholas DS, Weller RO. The fine anatomy of the human spinal meninges A light and scanning electron microscopy study. *J Neurosurg.* 1988;69: 276-282.
 20. Bell RD, Zlokovic BV. Neurovascular mechanisms and blood-brain-barrier disorder in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2009;118:103-113.
 21. Preston SD, Sterart PV, Wilkinson A, et al. 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.
 22. Zhang ET, Inman CB, Weller RO. Interrelationships of the pia mater and the perivascular (Virchow-Robin) spaces in the human cerebrum. *J Anat.* 1990;170:111-123.
 23. Kida S, Steart PV, Zhang ET, et al. Perivascular cells act as scavengers in the cerebral perivascular spaces and remain distinct from pericytes, microglia and macrophages. *Acta Neuropathol.* 1993;85: 646-652.
 24. Chow N, Bell RD, Deane R, et al. Serum response factor and myocardin mediate arterial hypercontractility and cerebral blood flow dysregulation in Alzheimer's phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104: 823-828.
 25. McKee AC, Gavett BE, Stern RA, et al. TDP-43 proteinopathy and motor neuron disease in chronic traumatic encephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2010;699:918-929.
 26. Gomez-Ramos A, Diaz-Hernandez M, Cuadros R, et al. Extracellular tau is toxic to neuronal cells. *FEBS Lett.* 2006;580:4842-4850.
 27. Gomez-Ramos A, Diaz-Hernandez M, Rubio A, et al. Extracellular tau promotes intracellular calcium increase through M1 and M3 muscarinic receptors in neuronal cells. *Mol Cell Neurosci.* 2008;37: 673-681.
 28. Price DL, Borchelt DR, Sisodia SS. Alzheimer's disease and the prion disorders amyloid β -protein and prion protein amyloidoses. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993;90: 6381-6384.
 29. Schubert D, Jin L-W, Saitoh T, et al. The regulation of amyloid β protein precursor secretion and its modulatory role in cell adhesion. *Neuron.* 1989;3: 689-694.
 30. Saitoh T, Sundsmo M, Roch J-M, et al. Secreted form of Amyloid β protein precursor is involved in the growth regulation of fibroblasts *Cell* 1989;58: 615-622.
 31. Klier FG, Cole G, Stalleup W, et al. Amyloid β -protein precursor is associated with extracellular matrix. *Brain Res* 1990;515:336-342.
 32. Nishimoto I, Okamoto T, Matsuura Y, et al. Alzheimer amyloid protein precursor complexes with brain GTP-binding protein Go. *Nature* 1993;

- 362: 75-79.
33. Shoji M, Golde T, Glisso J, et al. Production of the Alzheimer amyloid beta protein by normal proteolytic processing. *Science* 1992;258:126-129.
 34. Seubert P, Vigo-Pelfrey C, Esch F, et al. Isolation and quantification of soluble Alzheimer's beta-peptide from biological fluids. *Nature*. 1992;359:325-327.
 35. Kanekiyo T, Ban T, Aritake K, et al. Lipocalin-type prostaglandin D synthase (β -trace) is a major amyloid β -chaperone in human cerebrospinal fluid. *PNAS*. 2007;104:6412-6417.
 36. Walsh DM, Selkoe DJ. Abeta oligomers- a decade of discovery. *J Neurochem*. 2007;101: 1172-1184.
 37. Herzig MC, Winkler DT, Burgermeister P, et al. A β is targeted to the vasculature in a mouse model of cerebral hereditary hemorrhage with amyloidosis. *Nat Neurosci*. 2004;7: 954-960.
 38. Revesz T, Ghiso J, Lashley T, et al. Cerebral amyloid angiopathies: a pathologic, biochemical , and genetic view. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003;62: 885-898.
 39. Rostagno A, Ghiso J. Preamyloid lesions and cerebrovascular deposits in the mechanism of dementia: Lessons from Non- β -Amyloid cerebral Amyloidosis. *Neurodegenerative Diseases*. 2008;5: 173-175.
 40. Hardy J, Cullen K. Amyloid at the blood vessel wall. *Nat Med*. 2006;12: 756-757.
 41. Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E4: causative factor and therapeutic target in neuropathology including Alzheimer's disease. *PNAS* 2006;103:5644-5651.
 42. Buee L, Bussiere T, Buee-Scherrer V, et al. Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Res rev* 2000;33: 95-130.
 43. Leger JG, Brandt R, Lee G. Identification of tau protein regions required for process formation in PC12 cells. *J Cell Sci*. 1994;107:3403-3412.
 44. Alonso AD, Zaidi T, Novak M, et al. Interactions of tau isoforms with Alzheimer's disease abnormally hyperphosphorylated tau and invitro phosphorylation into the disease-like protein. *J Biol Chem*. 2001;276:37967-37973.
 45. Trojanowski JQ, Lee VM. The role of tau in Alzheimer's disease. *Med Clin North Am*. 2002; 86:615-627.
 46. Feijoo C, Campbell DG, Jakes R, et al. Evidence that phosphorylation of the microtubule-associated protein Tau by SAPK4/p38delta at Thr50 promotes microtubule assembly. *J Cell Sci*. 2005;118:397-408.
 47. Drewes G. MARKing tau for tangles and toxicity. *Trends Biochem Sci*. 2004;29:548-55. Review.
 48. Avila J. Intracellular and extracellular tau. *Frontiers in Neuroscience*. 2010;4: 1-4.
 49. Frost B, Diamond MI. The expanding realm of prion phenomena in neurodegenerative disease. *Prion*. 2009;3: 74-77.
 50. Isaacs JD, Jackson GS, Altmann DM. The role of the cellular prion protein in the immune system. *Clinical and Experimental Immunology*. 2006;146:1-8.
 51. Carare RO, Bernardes-Silva M, Newman TA, et al. Solutes but not cells, drain from the brain parenchyma along basement membranes of capillaries and arteries. Significance of cerebral amyloid angiopathy and neuroimmunology. *Neuropathol Appl Neurobiology*. 2008; 34:131-144.
 52. Sisoda SS, Price DL. Role of the β -amyloid protein in Alzheimer's disease. *FASEB J*. 1995;9: 366-370.