

УДК 618.33 + 616.83-053.31 (075.8)
DOI: 10.26435/UC.V0I3(28)

А.Н. Колесников, Г.В. Маноченко, А.Г. Маноченко

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

БЕТА АМИЛОИД КАК ВОЗМОЖНЫЙ МАРКЕР НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Неблагоприятное течение родов и возникающая тяжелая перинатальная асфиксия является одним из наиболее распространенных причин смерти новорожденных с более чем 800 000 ежегодных случаев во всем мире [40].

В тяжелых случаях перинатальная асфиксия может приводить к гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ), которая может вызвать постоянные неврологические повреждения. Согласно данным ВОЗ, ГИЭ является одной из 20 ведущих причин развития инвалидности во всех возрастных группах и занимает пятое место среди причин смерти детей в возрасте до 5 лет [2].

Перинатальная гипоксически-ишемическая энцефалопатия встречается у одного-трех на 1000 живых полных родов [11]. Из общей популяции детей с ГИЭ 15% -20% пораженных новорожденных умрут в постнатальном периоде, а еще у 25% будут развиваться тяжелые и постоянные нейропсихологические осложнения, такие как умственная отсталость, зрительная моторная или зрительная перцептивная дисфункция, повышенная гиперактивность, церебральный паралич и эпилепсия [38].

Результаты ГИЭ являются разрушительными и постоянными, что делает ее основным бременем для пациента, семьи и общества.

Раннее выявление и начало церебропротекции гипоксически-ишемического поражения пока остается единственным способом снижения летальности и инвалидизации новорожденных. Безусловно, оценка клинической картины занимает важнейшее место в выявлении неонатальной энцефалопатии, но в ряде ситуаций, таких как применение седативных и противосудорожных препаратов, имеет свои ограничения.

Одним из направлений экспресс-диагностики поражения ЦНС относится выявление биомаркеров нейронального повреждения (нейромаркеров) в биожидкостях новорожденного. Восемь из них в той или иной степени изучены в неонатологии (см. табл.) [1].

Предпринимались попытки использования тропонина Т как биомаркера у новорожденных с перинатальной асфиксией [3]. В данном исследовании сделан вывод, что статистически значимых различий в значениях концентрации тропонина Т между новорожденными, у которых применялась или не применялась терапевтическая гипотермия, не выявлено.

В качестве еще одного перспективного и требующего изучения биомаркера при ГИЭ у новорожденных нам видятся бета амилоиды.

Почему именно они? Что мы знаем о них в настоящий момент?

Белки бета амилоида

Протеины бета амилоиды формируются из белка предшественника бетаамилоида (БПА). БПА представляет из себя трансмембранный протеин с большим экстрацеллюлярным N-концом и цитоплазматическим C-участком, состоящим из 59 аминокислотных остатков [32].

БПА синтезируется всеми тканями организма, в том числе нейронами ЦНС. Ген белка БПА локализован на длинном плече 21-ой хромосомы. В результате сплайсинга может формироваться 8 изоформ БПА, размеры которых варьируют от 365 до 770. Самыми распространенными формами являются белки, состоящие из 695, 751 и 770 аминокислот. Прошедший сплайсинг белок антероградно транспортируется из тела нейрона в аксон.

БПА подвергается ферментативному расщеплению в клетках ЦНС в норме и патологии. Альфа-секретеза расщепляет БПА таким образом, что дальнейший метаболизм идет по не амилоидогенному пути: приводит к формированию растворимых амилоидов. БПА может быть также расщеплен бета-секретазой (BACE1, β -site APP-cleaving enzyme 1) на растворимый бета-БПА и остающийся в цитоплазме 99-аминокислотный фрагмент. Данный фрагмент

Таблица.

Нейромаркеры

Нейроцитарные	Нейронспецифическая энлаза (NSE) Убиквитин С-терминальная гидролаза L-1(UCHL-1) Фосфорилированная тяжелая цепь аксонального нейрофиламента (pNF-H) Тау-протеин (Tau-protein) Креатинкиназа –BB (КК-ВВ) *
Глиальные:	Протеин S100В (Protein S100В) Мозговой протеин миелина (ВМР) (КК-ВВ) * Глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP)

Примечание: * – креатинкиназа выделяется из нейроцитов, и из глиальных клеток

может быть подвержен далее действию гамма секретазы, что приводит к образованию бета амилоидов 1-40 и 1-42(см рис.) [4].

Высвобожденные пептиды попадают в плазму крови, спинномозговую жидкость или другие межклеточные жидкости. В спинномозговой жидкости людей, не страдающих болезнью Альцгеймера, соотношение основных бета амилоидов оценивается примерно, как 50 % бета амилоидов 1-40, 16 % бета амилоидов 1-38 и 10 % бета амилоидов 1-42 [8]. Функции большинства этих пептидов остаются неизвестными. Лучшее всего исследован бета амилоид 1-42, который считается одним из ключевых патогенных факторов в развитии болезни Альцгеймера [16].

Роль бета амилоида

Для понимания физиологической роли бета амилоида выполнено много исследований.

В 1991 г. продемонстрировано, что введение бета амилоида в пиколярных, то есть физиологичных, концентрациях приводит к улучшению обучения и запоминания у мышей [23, 28]. Применение же антител к амилоиду – бета при-

водит к снижению способности обучаться у мышей, крыс и кур [14, 22, 23].

В 2009 г. было сделано предположение о том, что эктодомен БПА может быть лигандом DRP6 (протеина рецептора смерти 6) и, связываясь с ним, активировать каспазы 3 и 6, индуцируя таким образом апоптоз [24].

Активация фосфоинозитол – 3 – киназы - важный биохимический этап в формировании памяти. Пиколярные концентрации бета амилоида активируют фосфоинозитол – 3 – киназу, в то время как микролярные концентрации ингибируют активность данного фермента [6, 19].

Бета амилоид активирует никотиновые рецепторы ацетилхолина и увеличивает их экспрессию в клетках гиппокампа. Также низкие дозы бета амилоида приводят к большей разветвленности дендритоподобных отростков, усиливает жизнеспособность клеток и миграционную активность нейронов [23, 25].

Накоплено большое количество данных о прямом и опосредованном влиянии бета амилоида на функцию митохондрий. Бета амилоид

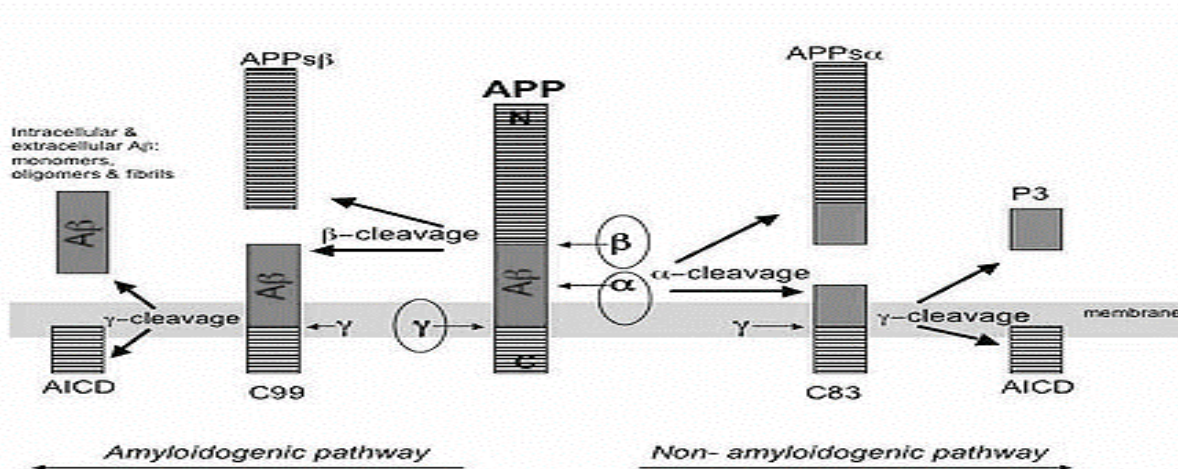


Рис. Процессинг БПА: амилоидогенный, с участием бета-секретазы, и неамилоидогенный

может быть транспортирован в митохондрию специфическим белком ТОММО40 (Translocase of the Outer Mitochondria Membrane Homolog) [33]. Увеличение продукции БПА приводит к снижению активности и ТОММО40, и, соответственно, уменьшению активности транспортировки бета амилоида в цитоплазму митохондрии [35]. В эндоплазматическом ретикулуме нейронов, астроцитов и глиальных клеток амилоид активирует NFκB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), что приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов и нарушению функционирования митохондриальной ДНК. Последнее влечет ингибирование комплекса I со снижением соотношения НАД⁺/НАДН, уменьшению продукции АТФ, снижению активности цитохрома, потребления кислорода и утилизации глюкозы [29].

Бета амилоид также приводит к увеличению продукции Drp-1 (dynamin-related protein-1) и увеличению S-нитрозилирования Drp (посредством свободнорадикального механизма), что приводит к уменьшению активности комплекса I. Нарушение нормального функционирования цепи транспорта электронов приводит к повышенной продукции реактивных форм кислорода и соединений азота, что в свою очередь приводит к оксидативному повреждению [10]. Оксидативное повреждение приводит к гиперфосфорилированию тау-протеина и снижению транспорта митохондрий [31]. Бета амилоид повреждает динамин-подобный протеин, что посредством Drp-1, приводит к снижению мембранного потенциала митохондрий и даже фрагментации данной органеллы [39]. Бета амилоид также снижает активность транспорта кальция [21].

Бета амилоид 1-42 и БПА, играют центральную роль в исследованиях болезни Альцгеймера (БА). Тем не менее, функция этих двух протеинов в нервной системе, является спорной. В соответствии с гипотезой амилоида снижение бета амилоидов 1-42 в ЦСЖ предполагается первым изменением биомаркера при БА [13, 15].

В продромальной и доклинической стадиях БА уровень бета амилоида 1-42 (АВ42) в ЦСЖ снижается [12], при этом уровень растворимого АВ42 коррелирует с синаптическими изменениями и тяжестью заболевания [18], что указывает на дисбаланс между производством и клиренсом АВ42. Данный дисбаланс приводит к накоплению токсических агрегатов бета амилоидов, нейровоспалению и гибели нейронов [7].

Есть исследования, указывающие на самоорганизацию бета амилоидов в олигомеры, которые считаются важным источником токсичности, повреждая нейроны [9].

Ламберт и др. представили модели мыши, отмечали, что нейротоксины, содержащие олигомеры АВ42, могут убивать нейроны в гиппокампе [17]. Бета амилоид индуцирует липосомное слияние *in vitro*, что может указывать на то, что АВ42 в нефибриллярной форме может играть роль в прогрессировании АД, непосредственно нарушая плазматическую мембрану нейронов и изменяя ее свойство [27]. Pilot. и др. смогли показать, что в первичной культуре от кортикальных нейронов АВ может индуцировать нейротоксичность через апоптотический путь [26].

Возникает вопрос - могут ли биомаркеры нейродегенеративных расстройств взрослых и бета амилоид-1-42 (АВ42), служить в качестве маркеров перинатальной асфиксии?

Magnoni et al. обнаружили, что T-tau во внеклеточном пространстве мозга было увеличено и отрицательно коррелировало с уровнями бета амилоида во внеклеточном пространстве после травматического повреждения головного мозга и что T-tau может быть полезным при прогнозировании клинического исхода [20].

В двух ретроспективных исследованиях Ронделл и др. и Zetterberg et al. показали повышенные уровни сывороточного белка Тау и АВ42 соответственно после гипоксии из-за остановки сердца [30,41]

Немногие, если таковые имеются, были проведены эксперименты для исследования того, существует ли связь между асфиксией у новорожденных и уровнями этих маркеров.

На настоящий момент нами было найдено лишь 1 экспериментальное исследование. В данном исследовании на новорожденных свиньях было продемонстрировано, что перинатальная асфиксия может влиять на уровень бета амилоида (1-42) в цереброспинальной жидкости.

Тридцать новорожденных свиной были включены в исследование умеренной или тяжелой гипоксии. Умеренная группа гипоксии (n = 12) подвергалась глобальной гипоксии (8% O₂) до достижения базового избытка (BE) -15 ммоль / л. Свины в группе, подвергшейся сильной гипоксии (n = 12), получали 8% O₂ до достижения (BE)-20 ммоль / л или среднее значение артериального давления снижалось ниже 20 мм рт. ст. Контрольную группу (n = 6) выдерживали при комнатной температуре.

В результате данного исследования было установлено, что уровень бета амилоида 1-42 в цереброспинальной жидкости был значительно ниже у свиной, подвергнутых сильной гипоксии, по сравнению с контрольной группой, 922 (SD +/- 445) пг / мл против. 1290 (SD +/- 143) пг / мл (p <0,05) соответственно. Кроме того, незначительное снижение уровня бета амилоида

1-42 наблюдалось в группе, подверженной умеренной гипоксии. T-tau, и p-Tau не выявила существенных различий между группами вмешательства и контрольной группой, однако значительно более высокий уровень S100B наблюдался в цереброспинальной жидкости свиней с гипоксией по сравнению с уровнем в контрольной группе. Кроме того, наблюдалась умеренная отрицательная корреляция между уровнями бета амилоида 1-42 и S100B в цереброспинальной жидкости, а также умеренная отрицательная корреляция между лактатом в крови в конце гипоксии и уровень бета амилоида 1-42 в цереброспинальной жидкости [34].

Учитывая эти данные можно предположить, что уменьшение АВ42 в ЦСЖ и отрицательная корреляция с S100B после неонатальной гипоксии-реоксигенации могут быть признаком агрегации АВ42, который, в свою очередь, атакует нейроны, запуская длительный процесс.

Кроме того, интересно отметить, что те же когнитивные навыки, такие как внимание и визуоскопические, которые очень часто снижаются у детей, относительно хорошо восстановившихся после перинатальной асфиксии, схожи со снижением навыков, которые возникают на ранних этапах БА [5,36,37].

Умеренная отрицательная корреляция между АВ42 и лактатом в конце гипоксии может свидетельствовать в пользу предположения о том, что перинатальная асфиксия может нанести нейродегенеративные изменения.

Могут ли нейроны, поврежденные после неонатальной гипоксии-реоксигенации, быть более подвержены повышенному окислительно-

му стрессу в позднем взрослом возрасте, чем у их здоровых сверстников, и может ли это сделать их более склонными к нейродегенеративным расстройствам, таким как БА?

Было бы целесообразно изучить, могут ли АВ42 в ЦСЖ являться полезными биомаркерами на ранней стадии повреждения головного мозга после перинатальной гипоксии-реоксигенации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влияние бета амилоидов на процессы обучения и запоминания, апоптоза и активность транспорта кальция, данные о прямом и опосредованном влиянии бета амилоида на функцию митохондрий, указание на самоорганизацию бета амилоидов в олигомеры, которые считаются важным источником токсичности, повреждающем нейроны, указание о модулирующей роли на степень разветвленности дендритоподобных отростков и миграционную активность нейронов, а также многочисленные данные их роли в развитии нейродегенеративных процессах у взрослых, таких как болезнь Альцгеймера, позволяет предположить его роль и вклад в развитие асфиксии и ГИЭ и у новорожденных детей.

Мы считаем изучение бета амилоидов перспективным для понимания патогенеза заболевания, разработки новых методов диагностики и лечения асфиксии и ГИЭ у новорожденных. Считаем возможным их использование в качестве биомаркеров для оценки степени тяжести и прогнозирования исходов при данных состояниях у детей и планируем провести их исследование.

А.Н. Колесников, Г.В. Маноченко, А.Г. Маноченко

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

БЕТА АМИЛОИД КАК ВОЗМОЖНЫЙ МАРКЕР НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Асфиксия и гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) - одна из самых актуальных проблем неонатологии. К наиболее перспективным инструментам для выявления поражения центральной нервной системы относятся биомаркеры поражения головного мозга. В настоящей статье суммированы данные литературы о бета амилоидах, их роли в патологии и норме, рассмотрены возможности их использования в качестве биомаркеров при ГИЭ у но-

ворожденных. Для внедрения данных биомаркеров в клиническую практику в первую очередь необходимо решить вопрос их клинического позиционирования, определить референсные величины, интерпретацию отклонений их уровня.

Ключевые слова: биомаркеры поражения головного мозга, асфиксия, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, бета амилоид.

A.N. Kolesnikov, G.V. Manochenko, A.G. Manochenko

SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

BETA AMYLOID AS A POSSIBLE MARKER OF NEURODEGENERATION OF HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY IN NEONATES

Asphyxia and hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) is one of the most current problems of neonatology. Brain damage biomarkers are the most prospective tools for revealing the central nervous system damage. This article summarizes literature data on beta amyloids, their role in disease and health and possibilities of their use as biomarkers in hypoxic-ischemic encephalopathy in neo-

nates. For using these biomarkers in the clinical experience first of all it is necessary to resolve a question of their clinical positioning, to determine reference values, to interpret deviations in their level.

Key words: brain damage biomarkers, asphyxia, hypoxic-ischemic encephalopathy, beta amyloid.

ЛИТЕРАТУРА

1. Задворнов А.А. Голомидов А.В. Григорьев Е.В. Биомаркеры перинатального поражения центральной нервной системы. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2017; 1: 47-57. [online] Neonatology-nmo.geotar.ru. Available at: http://neonatology-nmo.geotar.ru/ru/jarticles_neonat/260.html?SSr=200133ed5a09ffffff27c_07e2030e091404-166e [Accessed 21 Mar. 2018].
2. Иванов Д.О. (ред.). Руководство по перинатологии. СПб.:Информ-Навигатор; 2015:1216
3. Abiramalatha T, Kumar M, Chandran S, Sudhakar Y, Thenmozhi M, Thomas N. Troponin-T as a biomarker in neonates with perinatal asphyxia. J Neonatal Perinatal Med. 2017;10(3):275-280. doi:10.3233/npm-16119.
4. Augutis K, Axelsson M, Portelius E et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of β -amyloid metabolism in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal. 2012;19(5):543-552. doi:10.1177/1352458512460603.
5. Backman L, Jones S, Berger A, Laukka E, Small B. Multiple cognitive deficits during the transition to Alzheimer's disease. J Intern Med. 2004;256(3):195-204. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01386.x.
6. Bandaru S, Lin K, Roming S, Vellipuram R, Harney J. Effects of PI3K inhibition and low docosahexaenoic acid on cognition and behavior. Physiol Behav. 2010;100(3):239-244. doi:10.1016/j.physbeh.2009.10.019.
7. Bates K, Verdile G, Li Q et al. Clearance mechanisms of Alzheimer's amyloid- β peptide: implications for therapeutic design and diagnostic tests. Mol Psychiatry. 2008;14(5):469-486. doi:10.1038/mp.2008.96.
8. Bibl M, Gallus M, Welge V et al. Characterization of cerebrospinal fluid aminoterminally truncated and oxidized amyloid- β peptides. PROTEOMICS - Clinical Applications. 2012;6(3-4):163-169. doi:10.1002/prca.201100082.
9. Bucciantini M, Giannoni E, Chiti F et al. Inherent toxicity of aggregates implies a common mechanism for protein misfolding diseases. Nature. 2002;416(6880):507-511. doi:10.1038/416507a.
10. Dumont M, Lin M, Beal M. Mitochondria and Antioxidant Targeted Therapeutic Strategies for Alzheimer's Disease. Journal of Alzheimer's Disease. 2010;20(s2):S633-S643. doi:10.3233/jad-2010-100507.
11. Graham E, Ruis K, Hartman A, Northington F, Fox H. A systematic review of the role of intrapartum hypoxia-ischemia in the causation of neonatal encephalopathy. Am J Obstet Gynecol. 2008;199(6):587-595. doi:10.1016/j.ajog.2008.06.094.
12. Hansson O, Zetterberg H, Vanmechelen E et al. Evaluation of plasma A β 40 and A β 42 as predictors of conversion to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. Neurobiol Aging. 2010;31(3):357-367. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2008.03.027.
13. Hardy J, Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. Trends Pharmacol Sci. 1991;12:383-388. doi:10.1016/0165-6147(91)90609-v.
14. Huber G, Martin J, Löffler J, Moreau J. Involvement of

REFERENCES

1. Zadvornov, A., Golomidov, A. and Grigor'ev, E. (2017). Biomarkers of perinatal lesions of the central nervous system. [online] Neonatology-nmo.geotar.ru. Available at: http://neonatology-nmo.geotar.ru/ru/jarticles_neonat/260.html?SSr=200133ed5a09ffffff27c_07e2030e091404-166e [Accessed 21 Mar. 2018]. (in Russian)
2. Ivanov D.O.(eds.) Rukovodstvo po Perinatologii. St. Petersburg: Inform-navigator; 2015:1216. (in Russian)
3. Abiramalatha T, Kumar M, Chandran S, Sudhakar Y, Thenmozhi M, Thomas N. Troponin-T as a biomarker in neonates with perinatal asphyxia. J Neonatal Perinatal Med. 2017;10(3):275-280. doi:10.3233/npm-16119.
4. Augutis K, Axelsson M, Portelius E et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of β -amyloid metabolism in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal. 2012;19(5):543-552. doi:10.1177/1352458512460603.
5. Backman L, Jones S, Berger A, Laukka E, Small B. Multiple cognitive deficits during the transition to Alzheimer's disease. J Intern Med. 2004;256(3):195-204. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01386.x.
6. Bandaru S, Lin K, Roming S, Vellipuram R, Harney J. Effects of PI3K inhibition and low docosahexaenoic acid on cognition and behavior. Physiol Behav. 2010;100(3):239-244. doi:10.1016/j.physbeh.2009.10.019.
7. Bates K, Verdile G, Li Q et al. Clearance mechanisms of Alzheimer's amyloid- β peptide: implications for therapeutic design and diagnostic tests. Mol Psychiatry. 2008;14(5):469-486. doi:10.1038/mp.2008.96.
8. Bibl M, Gallus M, Welge V et al. Characterization of cerebrospinal fluid aminoterminally truncated and oxidized amyloid- β peptides. PROTEOMICS - Clinical Applications. 2012;6(3-4):163-169. doi:10.1002/prca.201100082.
9. Bucciantini M, Giannoni E, Chiti F et al. Inherent toxicity of aggregates implies a common mechanism for protein misfolding diseases. Nature. 2002;416(6880):507-511. doi:10.1038/416507a.
10. Dumont M, Lin M, Beal M. Mitochondria and Antioxidant Targeted Therapeutic Strategies for Alzheimer's Disease. Journal of Alzheimer's Disease. 2010;20(s2):S633-S643. doi:10.3233/jad-2010-100507.
11. Graham E, Ruis K, Hartman A, Northington F, Fox H. A systematic review of the role of intrapartum hypoxia-ischemia in the causation of neonatal encephalopathy. Am J Obstet Gynecol. 2008;199(6):587-595. doi:10.1016/j.ajog.2008.06.094.
12. Hansson O, Zetterberg H, Vanmechelen E et al. Evaluation of plasma A β 40 and A β 42 as predictors of conversion to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. Neurobiol Aging. 2010;31(3):357-367. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2008.03.027.
13. Hardy J, Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. Trends Pharmacol Sci. 1991;12:383-388. doi:10.1016/0165-6147(91)90609-v.
14. Huber G, Martin J, Löffler J, Moreau J. Involvement of amyloid precursor protein in memory formation in the rat: an

- amyloid precursor protein in memory formation in the rat: an indirect antibody approach. *Brain Res.* 1993;603(2):348-352. doi:10.1016/0006-8993(93)91261-p.
15. Karran E, Mercken M, Strooper B. The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2011;10(9):698-712. doi:10.1038/nrd3505.
 16. Kummer M, Heneka M. Truncated and modified amyloid-beta species. *Alzheimers Res Ther.* 2014;6(3):28. doi:10.1186/alzrt258.
 17. Lambert M, Barlow A, Chromy B et al. Diffusible, nonfibrillar ligands derived from A 1-42 are potent central nervous system neurotoxins. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1998;95(11):6448-6453. doi:10.1073/pnas.95.11.6448.
 18. Lue L, Kuo Y, Roher A et al. Soluble Amyloid β Peptide Concentration as a Predictor of Synaptic Change in Alzheimer's Disease. *Am J Pathol.* 1999;155(3):853-862. doi:10.1016/s0002-9440(10)65184-x.
 19. Luo Y, Sunderland T, Wolozin B. Physiologic Levels of β -Amyloid Activate Phosphatidylinositol 3-Kinase with the Involvement of Tyrosine Phosphorylation. *J Neurochem.* 2002;67(3):978-987. doi:10.1046/j.1471-4159.1996.67030978.x.
 20. Magnoni S, Esparza T, Conte V et al. Tau elevations in the brain extracellular space correlate with reduced amyloid- β levels and predict adverse clinical outcomes after severe traumatic brain injury. *Brain.* 2011;135(4):1268-1280. doi:10.1093/brain/awr286.
 21. Mattson M. Calcium and neurodegeneration. *Aging Cell.* 2007;6(3):337-350. doi:10.1111/j.1474-9726.2007.00275.x.
 22. Mileusnic R, Lancashire C, Johnston A, Rose S. APP is required during an early phase of memory formation. *European Journal of Neuroscience.* 2000;12(12):4487-4495. doi:10.1111/j.1460-9568.2000.01344.x.
 23. Morley J, Farr S. Hormesis and Amyloid- β Protein: Physiology or Pathology?. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2012;29(3):487-492. doi:10.3233/JAD-2011-111928.
 24. Nikolaev A, McLaughlin T, O'Leary D, Tessier-Lavigne M. APP binds DR6 to trigger axon pruning and neuron death via distinct caspases. *Nature.* 2009;457(7232):981-989. doi:10.1038/nature07767.
 25. Pettit D, Shao Z, Yakel L. beta-Amyloid(1-42) peptide directly modulates nicotinic receptors in the rat hippocampal slice. *Journal of Neuroscience.* 2001;21(1):120.
 26. Pillot T, Drouet B, Queillé S et al. The Nonfibrillar Amyloid β -Peptide Induces Apoptotic Neuronal Cell Death. *J Neurochem.* 2002;73(4):1626-1634. doi:10.1046/j.1471-4159.1999.0731626.x.
 27. Pillot T, Goethals M, Vanloo B et al. Fusogenic Properties of the C-terminal Domain of the Alzheimer β -Amyloid Peptide. *Journal of Biological Chemistry.* 1996;271(46):28757-28765. doi:10.1074/jbc.271.46.28757.
 28. Puzzo D, Privitera L, Fa' M et al. Endogenous amyloid- β is necessary for hippocampal synaptic plasticity and memory. *Ann Neurol.* 2011;69(5):819-830. doi:10.1002/ana.22313.
 29. Quintanilla R, Orellana J, von Bernhardi R. Understanding Risk Factors for Alzheimer's Disease: Interplay of Neuroinflammation, Connexin-based Communication and Oxidative Stress. *Arch Med Res.* 2012;43(8):632-644. doi:10.1016/j.arcmed.2012.10.016.
 30. Randall J, Mörtberg E, Provuncher G et al. Tau proteins in serum predict neurological outcome after hypoxic brain injury from cardiac arrest: Results of a pilot study. *Resuscitation.* 2013;84(3):351-356. doi:10.1016/j.resuscitation.2012.07.027.
 31. Reddy P. Abnormal tau, mitochondrial dysfunction, impaired axonal transport of mitochondria, and synaptic deprivation in Alzheimer's disease. *Brain Res.* 2011;1415:136-148. doi:10.1016/j.brainres.2011.07.052.
 32. Reinhard C, Hébert S, De Strooper B. The amyloid- β precursor protein: integrating structure with biological function. *EMBO J.* 2005;24(23):3996-4006. doi:10.1038/sj.emboj.7600860.
 33. Swerdlow R, Burns J, Khan S. The Alzheimer's disease indirect antibody approach. *Brain Res.* 1993;603(2):348-352. doi:10.1016/0006-8993(93)91261-p.
 15. Karran E, Mercken M, Strooper B. The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2011;10(9):698-712. doi:10.1038/nrd3505.
 16. Kummer M, Heneka M. Truncated and modified amyloid-beta species. *Alzheimers Res Ther.* 2014;6(3):28. doi:10.1186/alzrt258.
 17. Lambert M, Barlow A, Chromy B et al. Diffusible, nonfibrillar ligands derived from A 1-42 are potent central nervous system neurotoxins. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1998;95(11):6448-6453. doi:10.1073/pnas.95.11.6448.
 18. Lue L, Kuo Y, Roher A et al. Soluble Amyloid β Peptide Concentration as a Predictor of Synaptic Change in Alzheimer's Disease. *Am J Pathol.* 1999;155(3):853-862. doi:10.1016/s0002-9440(10)65184-x.
 19. Luo Y, Sunderland T, Wolozin B. Physiologic Levels of β -Amyloid Activate Phosphatidylinositol 3-Kinase with the Involvement of Tyrosine Phosphorylation. *J Neurochem.* 2002;67(3):978-987. doi:10.1046/j.1471-4159.1996.67030978.x.
 20. Magnoni S, Esparza T, Conte V et al. Tau elevations in the brain extracellular space correlate with reduced amyloid- β levels and predict adverse clinical outcomes after severe traumatic brain injury. *Brain.* 2011;135(4):1268-1280. doi:10.1093/brain/awr286.
 21. Mattson M. Calcium and neurodegeneration. *Aging Cell.* 2007;6(3):337-350. doi:10.1111/j.1474-9726.2007.00275.x.
 22. Mileusnic R, Lancashire C, Johnston A, Rose S. APP is required during an early phase of memory formation. *European Journal of Neuroscience.* 2000;12(12):4487-4495. doi:10.1111/j.1460-9568.2000.01344.x.
 23. Morley J, Farr S. Hormesis and Amyloid- β Protein: Physiology or Pathology?. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2012;29(3):487-492. doi:10.3233/JAD-2011-111928.
 24. Nikolaev A, McLaughlin T, O'Leary D, Tessier-Lavigne M. APP binds DR6 to trigger axon pruning and neuron death via distinct caspases. *Nature.* 2009;457(7232):981-989. doi:10.1038/nature07767.
 25. Pettit D, Shao Z, Yakel L. beta-Amyloid(1-42) peptide directly modulates nicotinic receptors in the rat hippocampal slice. *Journal of Neuroscience.* 2001;21(1):120.
 26. Pillot T, Drouet B, Queillé S et al. The Nonfibrillar Amyloid β -Peptide Induces Apoptotic Neuronal Cell Death. *J Neurochem.* 2002;73(4):1626-1634. doi:10.1046/j.1471-4159.1999.0731626.x.
 27. Pillot T, Goethals M, Vanloo B et al. Fusogenic Properties of the C-terminal Domain of the Alzheimer β -Amyloid Peptide. *Journal of Biological Chemistry.* 1996;271(46):28757-28765. doi:10.1074/jbc.271.46.28757.
 28. Puzzo D, Privitera L, Fa' M et al. Endogenous amyloid- β is necessary for hippocampal synaptic plasticity and memory. *Ann Neurol.* 2011;69(5):819-830. doi:10.1002/ana.22313.
 29. Quintanilla R, Orellana J, von Bernhardi R. Understanding Risk Factors for Alzheimer's Disease: Interplay of Neuroinflammation, Connexin-based Communication and Oxidative Stress. *Arch Med Res.* 2012;43(8):632-644. doi:10.1016/j.arcmed.2012.10.016.
 30. Randall J, Mörtberg E, Provuncher G et al. Tau proteins in serum predict neurological outcome after hypoxic brain injury from cardiac arrest: Results of a pilot study. *Resuscitation.* 2013;84(3):351-356. doi:10.1016/j.resuscitation.2012.07.027.
 31. Reddy P. Abnormal tau, mitochondrial dysfunction, impaired axonal transport of mitochondria, and synaptic deprivation in Alzheimer's disease. *Brain Res.* 2011;1415:136-148. doi:10.1016/j.brainres.2011.07.052.
 32. Reinhard C, Hébert S, De Strooper B. The amyloid- β precursor protein: integrating structure with biological function. *EMBO J.* 2005;24(23):3996-4006. doi:10.1038/sj.emboj.7600860.
 33. Swerdlow R, Burns J, Khan S. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis: Progress and perspectives. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular*

- mitochondrial cascade hypothesis: Progress and perspectives. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2014;1842(8):1219-1231. doi:10.1016/j.bbadis.2013.09.010.
34. Benterud T, Pankratov L, Solberg R et al. Perinatal Asphyxia May Influence the Level of Beta-Amyloid (1-42) in Cerebrospinal Fluid: An Experimental Study on Newborn Pigs. *PLoS ONE*. 2015;10(10):e0140966. doi:10.1371/journal.pone.0140966.
 35. Tummala H, Li X, Homayouni R. Interaction of a novel mitochondrial protein, 4-nitrophenylphosphatase domain and non-neuronal SNAP25-like protein homolog 1 (NIPSNAP1), with the amyloid precursor protein family. *European Journal of Neuroscience*. 2010;31(11):1926-1934. doi:10.1111/j.1460-9568.2010.07248.x.
 36. van Handel M, de Sonnevile L, de Vries L, Jongmans M, Swaab H. Specific Memory Impairment Following Neonatal Encephalopathy in Term-Born Children. *Dev Neuropsychol*. 2012;37(1):30-50. doi:10.1080/87565641.2011.581320.
 37. van Handel M, Swaab H, de Vries L, Jongmans M. Behavioral Outcome in Children with a History of Neonatal Encephalopathy following Perinatal Asphyxia. *J Pediatr Psychol*. 2009;35(3):286-295. doi:10.1093/jpepsy/jsp049.
 38. Vannucci R, Perlman J. Interventions for Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatrics*. 1997;100(6):1004-1114. doi:10.1542/peds.100.6.1004.
 39. Westermann B. Nitric Oxide Links Mitochondrial Fission to Alzheimer's Disease. *Sci Signal*. 2009;2(69):pe29-pe29. doi:10.1126/scisignal.269pe29.
 40. WHO. World Health Organization. Annual report 2010.2010
 41. Zetterberg H, Mörtberg E, Song L et al. Hypoxia Due to Cardiac Arrest Induces a Time-Dependent Increase in Serum Amyloid β Levels in Humans. *PLoS ONE*. 2011;6(12):e28263. doi:10.1371/journal.pone.0028263.
 - Basis of Disease. 2014;1842(8):1219-1231. doi:10.1016/j.bbadis.2013.09.010.