

**MALFORMAÇÃO ARTERIOVENOSA CEREBRAL: O RISCO DA EXPOSIÇÃO A
METAIS PESADOS**

**CEREBRAL ARTERIOVENOUS MALFORMATION: THE RISK OF EXPOSURE TO
HEAVY METALS**

**MALFORMACIÓN ARTERIOVENOSA CEREBRAL: EL RIESGO DE EXPOSICIÓN A
METALES PESADOS**



10.56238/revgeov17n2-073

Fulvio A. Scorza

PhD

Instituição: Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein, Einstein Hospital Israelita, Departamento de Neurologia e Neurocirurgia. Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP)

E-mail: scorza@unifesp.br

Orcid: 0000-0002-0694-8674

Antonio-Carlos G. de Almeida

PhD

Instituição: Laboratório de Neurociência Experimental e Computacional, Departamento de Engenharia de Biosistemas, Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ)

E-mail: acga@ufsj.edu.br

Orcid: 0000-0003-4893-338X;

Raphael Wuo-Silva

PhD

Instituição: Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP)

E-mail: pesquisa@fereschaddad.com.br

Orcid: 0000-0002-9890-5603

Feres Chaddad-Neto

PhD

Instituição: Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP), Departamento de Neurocirurgia, Hospital Beneficência

Portuguesa de São Paulo, São Paulo

E-mail: feres.chaddad.@unifesp.br

Orcid: 0000-0001-7874-7452

RESUMO

A malformação arteriovenosa cerebral (MAV) é uma condição rara e potencialmente grave, caracterizada por uma comunicação anormal entre artérias e veias no cérebro. Esta anomalia vascular apresenta alto risco de hemorragia, o que pode levar a morbidade e mortalidade significativas em



adultos jovens. Como o diagnóstico e tratamento das MAVs ainda representam desafios clínicos, um dos principais dilemas atualmente é entender como as MAVs se desenvolvem. Nesse sentido, o objetivo desse artigo é demonstrar se o acúmulo de metais pesados pode ser um possível fator de risco ambiental para o surgimento das MAVs.

Palavras-chave: Malformação Arteriovenosa Cerebral. Metais Pesados. Ambiente. Fator de Risco.

ABSTRACT

Cerebral arteriovenous malformation (CAM) is a rare and potentially serious condition characterized by abnormal communication between arteries and veins in the brain. This vascular anomaly presents a high risk of hemorrhage, which can lead to significant morbidity and mortality in young adults. As the diagnosis and treatment of CAMs still represent clinical challenges, one of the main challenges currently is understanding how CAMs develop. In this sense, the objective of this article is to demonstrate that the accumulation of heavy metals may be a possible environmental risk factor for the occurrence of CAMs.

Keywords: Cerebral Arteriovenous Malformation. Heavy Metals. Environment. Risk Factor.

RESUMEN

La malformación arteriovenosa cerebral (MAV) es una afección poco frecuente y potencialmente grave que se caracteriza por una comunicación anormal entre las arterias y las venas del cerebro. Esta anomalía vascular presenta un alto riesgo de hemorragia, lo que puede provocar una morbilidad y mortalidad significativas en adultos jóvenes. Dado que el diagnóstico y el tratamiento de las MAV aún representan desafíos clínicos, uno de los principales dilemas actuales es comprender cómo se desarrollan. En este sentido, el objetivo de este artículo es demostrar si la acumulación de metales pesados puede ser un posible factor de riesgo ambiental para la aparición de MAV.

Palabras clave: Malformación Arteriovenosa Cerebral. Metales Pesados. Medio Ambiente. Factor de Riesgo.



1 TEXTO INTEGRAL

Descritas no século XIX por Luschka (Luschka e Die, 1855) e Virchow (Virchow, 1856), as malformações arteriovenosas cerebrais (MAV) são conceitualmente formadas por uma comunicação arteriovenosa anormal (“shunt”) entre as artérias de uma ou mais veias, sem interposição de capilares e sem a presença de tecido funcional em seu interior, formando uma rede de vasos displásicos denominados nidus, os quais apresentam grande risco de hemorragia e consequente morbidade (30-50% dos casos) e mortalidade (aproximadamente 10% dos casos) em adultos jovens, representando um desafio diagnóstico e terapêutico (Abecassis et al., 2014; Can et al., 2017; Goldberg et al., 2018; Osbun et al., 2017). Até o momento, não há consenso na literatura sobre a história natural das MAVs e nem se tais anormalidades vasculares devem ser tratadas ou apenas observadas (Petridis et al., 2018).

Quando comparada a outras doenças cerebrovasculares (ex., aneurisimas), a MAV é considerada uma doença rara, ocorrendo principalmente em adultos jovens (20–40 anos) e com incidência similar entre os gêneros (Rutledge et al., 2021; Hernesniemi et al., 2008). Em estudos baseados em autópsia, a incidência das MAVs varia entre 5 e 613 casos para 100.000 (Berman et al., 2000). Já em estudos populacionais, a incidência das MAVs varia entre 1,10–1,42 casos para 100.000 (Hernesniemi et al., 2008; Hillman, 2001). Além disso, vale ressaltar que em aproximadamente 70% dos pacientes o diagnóstico somente é realizado após a primeira hemorragia (Lawton et al., 2010; Choi et al., 2009). Sendo assim, devido à dificuldade para identificar os pacientes assintomáticos (diagnóstico incidental), não há dados precisos sobre a prevalência das MAVs (Hofmeister et al., 2000; Mast et al., 1995).

Os pacientes com esta doença apresentam dois tipos principais de manifestações clínicas. A mais comum está associada a um episódio agudo de hemorragia, resultante da ruptura da MAV, sendo os sintomas mais comuns a cefaleia intensa, o déficit neurológico agudo e a hipertensão intracraniana, devido ao efeito de massa causado pelo hematoma. Nos casos mais graves, o paciente pode evoluir para óbito. Nesse sentido, estudos recentes demonstram que a média anual de sangramento das MAVs cerebrais gira em torno de 3%. Os principais fatores de risco para sangramentos são: história prévia de hemorragia, com uma taxa anual de ressangramento variando de 6% a 15,8% no primeiro ano; localização profunda; drenagem venosa exclusivamente profunda; presença de aneurismas associados; nidus pequeno e gravidez (Can et al., 2017; Gross e Du, 2013). O segundo tipo de manifestação clínica é resultante do aumento progressivo do volume da MAV, tendo como principais sintomas a cefaleia, crises epiléticas, déficit neurológico progressivo ou alterações neuropsicológicas (Laakso e Hernesniemi, 2012).

O manejo de pacientes com MAV pode ser invasivo ou conservador (apenas acompanhamento clínico). Os três principais métodos de tratamento são microcirurgia, embolização endovascular e radiocirurgia (Englot et al., 2012). No caso das MAVs rotas (onde há o rompimento e o sangramento), a melhor opção para o paciente é a intervenção cirúrgica, podendo ser intervenção endovascular,



radiocirurgia, microcirurgia ou a combinação desses tratamentos (Grüter et al., 2018; Chaddad-Neto et al., 2008). O principal objetivo do tratamento é o fechamento dos vasos que nutrem a MAV ou a completa retirada do nidus (Chen et al., 2020). Por outro lado, em relação as MAVs não rotas (onde não há o rompimento e o sangramento) a opção de intervenção cirúrgica ainda é questionável entre os centros de referência mundiais.

Apesar da malformação arteriovenosa cerebral ser tradicionalmente considerada uma doença congênita que surge na terceira semana de gestação, (Sugiyama et al., 2022; Chen et al., 2014), estudos utilizando análise por imagem de ultrassom não foram capazes de diagnosticar essa doença no período intrauterino, havendo poucas evidências de que as MAVs são lesões congênitas e que se formam durante o desenvolvimento embrionário (Chen et al., 2014, Komiyama et al., 2004). Outro fator importante é que as MAVs costumam se apresentar em pacientes com idade entre 30 e 40 anos, o que é um contraste com o conceito de que MAVs sejam lesões congênitas (Stapf et al., 2003). Por outro lado, estudos de coorte tem demonstrado que as MAVs em adultos apresentam o menor diâmetro médio, corroborando com a teoria de que as MAVs são malformações congênitas que crescem ao longo do tempo (Sugiyama et al., 2022; Grasso, 2003). Além disso, também tem sido verificado que as MAVs podem crescer ou regredir, mesmo após a ressecção ou o tratamento com radioterapia, sugerindo que as MAVs podem se formar no período pós-natal (Matsoukas et al., 2022; Klimo Jr et al., 2007; Lindqvist et al., 2000).

Recentemente, elegantes estudos tem demonstrado que as MAVs são lesões dinâmicas, biologicamente ativas e que envolvem dois fatores principais: uma angiogênese anormal que leva a uma conexão direta entre artérias e veias (Winkler et al., 2019; Murphy et al., 2014) e processos inflamatórios envolvendo neutrófilos, macrófagos, citocinas entre outros nas paredes dos vasos que formam as MAVs (Mouchtouris et al., 2015). Nesse sentido, pode ocorrer um aumento na expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que contribui para o rompimento e o sangramento da MAV (Lee et al., 2007). Juntamente a esse fator, ocorre o aumento de expressão de angiopoietinas-2, o que faz com que ocorra o afrouxamento do contato entre as células que formam a parede dos vasos, facilitando o seu rompimento (Hashimoto et al., 2001). Assim, tem sido verificado que a interação entre angiopoietinas e VEGF é importante para o desenvolvimento da MAV. (Le et al., 2025). Além disso, também tem sido demonstrado um aumento na expressão de citocinas pró-inflamatórias (ex. interleucina-6) nos tecidos que formam as MAVs (Chen et al., 2020; Pawlinkowska et al., 2004). Chen et al. (2008) demonstraram a participação de neutrófilos e macrófagos na parede vascular, bem como no parênquima que envolve a MAV. Wright et al. (2020) demonstraram que os processos inflamatórios estão presentes tanto em MAVs não rotas, quanto em MAVs rotas, sugerindo que a inflamação não é uma reação que leva apenas a ruptura, mas que ela pode ser ocasionada pela própria MAV.



As MAVs são uma grande ameaça à saúde e vários fatores de risco contribuem para a patogênese ou exacerbam as complicações dessa condição potencialmente grave. Paralelamente, está disponível uma rica literatura sugerindo que a exposição a metais pesados está intimamente ligada a doenças vasculares. No entanto, os papéis dos fatores ambientais são pouco explorados nas MAVs (Patwa e Flora, 2020).

Os metais pesados são um grupo de elementos de alta densidade que estão naturalmente presentes na crosta terrestre em concentrações variáveis (Porru et al., 2024). Infelizmente, a exposição a metais pesados já é uma preocupação global de saúde pública, pois alguns metais pesados são extremamente tóxicos ao nosso organismo, mesmo em baixas concentrações (Porru et al., 2024). Nesse sentido, os metais pesados, incluindo cádmio (Cd), mercúrio (Hg), cobre (Cu) e chumbo (Pb) e metalóides como o arsênico (As) são poluentes ambientais bem conhecidos, capazes de gerar graves consequências para o meio ambiente e a saúde humana (Porru et al., 2024; Patwa e Flora, 2020; Chowdhury et al., 2018). Vale ressaltar que os seres humanos são predominantemente expostos a metais pesados por meio de alimentos contaminados, consumo de água ou por inalação (Porru et al., 2024; Patwa e Flora, 2020). Os recursos hídricos e o ar, por outro lado, são contaminados por resíduos industriais ou agrícolas, que geralmente contêm alta concentração de metais pesados (Porru et al., 2024; Patwa e Flora, Tchounwou et al., 2012). Do ponto de vista cerebral, os metais pesados são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) e interferir nos processos biológicos do cérebro (Porru et al., 2024). Nesse sentido, tem sido amplamente demonstrado que os metais pesados são altamente neurotóxicos, afetando negativamente a função cognitiva, o comportamento e a morfologia neuronal (Porru et al., 2024). Tais alterações têm sido diretamente relacionadas com o desenvolvimento de doenças do neurodesenvolvimento e neurodegenerativas e com o surgimento de transtornos neuropsicológicos e neurocognitivos (Porru et al., 2024). A partir dessas informações, levantamos a hipótese de que a exposição ao Cd, Hg, Cu e Pb e metalóides como o As, poderiam estar entre os principais contribuintes para o desenvolvimento das MAVs. Existem vários possíveis mecanismos envolvidos nas MAVs induzidas por metais pesados; no entanto, o estresse oxidativo é considerado um dos principais mecanismos. Diversos estudos têm relatado que os metais pesados se ligam às proteínas citoplasmáticas, ao DNA e às proteínas nucleares, levando a lesões oxidativas e danos às macromoléculas biológicas (Patwa e Flora, 2020; Carvalho e Moreira, 2018). Está bem estabelecido na literatura que os metais pesados, como Cu, Cd, Hg, Pb e metalóides como o As, são capazes de gerar espécies reativas de oxigênio através de reações do tipo Fenton (Patwa e Flora, 2020; Flora et al., 2008). De forma interessante, o processo inflamatório também pode ser considerado uma outra possibilidade causal. Vários estudos têm demonstrado o possível papel dos metais pesados na inflamação vascular, uma vez que a geração excessiva de espécies reativas de oxigênio pode ativar a via inflamatória e, conseqüentemente, acelerar a progressão das MAVs (Patwa e Flora, 2020;



Prozialeck et al., 2008). Nesse sentido, estamos totalmente de acordo de que a compreensão da tolerância dos vasos cerebrais contra o estresse induzido por metais pesados poderia revelar informações sobre a origem e comportamento das MAVs (Patwa e Flora, 2020).

Em linhas gerais, acreditamos que o entendimento dos processos fisiopatológicos na formação da MAV (principalmente aqueles relacionados ao nosso cotidiano e ambiente em que vivemos), pode contribuir para a formulação de novas estratégias terapêuticas, principalmente nos casos em que o tratamento cirúrgico seja mais arriscados pela eloquência da área e nos casos em que houve falha do tratamento inicial. Desse modo, aprofundar nossa compreensão sobre a patogênese e o comportamento da doença tem extrema relevância para o planejamento de futuras pesquisas e novas abordagens terapêuticas nessa área ainda não desbravada no país, visando auxiliar nas tomadas de decisões clínicas perante o perfil do estilo de vida de cada paciente.



REFERÊNCIAS

Abecassis IJ, Xu DS, Batjer HH, Bendok BR. Natural history of brain arteriovenous malformation: a systematic review. *Neurosurg Focus*. 2014. 37(3): E7.

Berman MF, Sciacca RR, Pile-Spellman J, Stapf C, Connolly ES Jr, Mohr JP, Young WL. The epidemiology of brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery*. 2000;47(2):389-96.

Can A, Gross BA, Du R. The natural history of cerebral arteriovenous malformation. *Handb Clin Neurol*. 2017. 143: 15-24.

Carvalho C, Moreira PI. Oxidative Stress: A Major Player in Cerebrovascular Alterations Associated to Neurodegenerative Events. *Front Physiol*. 2018; 9: 806.

Chaddad-Neto F, Joaquim AF, dos Santos MJ, Linhares PW, de Oliveira E. Microsurgical approach of arteriovenous malformations in the central lobule. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008;66(4):872-5.

Chen W, Choi EJ, McDougall CM, Su H. Brain arteriovenous malformation modeling, pathogenesis, and novel therapeutic targets. *Transl Stroke Res*. 2014. 5(3): 316-29.

Chen Y, Zhu W, Bollen AW, Lawton MT, Barbaro NM, Dowd CF, Hashimoto T, Yang GY, Young WL. Evidence of inflammatory cell involvement in brain arteriovenous malformation. *Neurosurgery*. 2008. 62(6): 1340-9.

Chen CJ, Ding D, Derdeyn C, Lanzino G, Friedlander RM, Southerland AM, Lawton MT, Sheehan JP. Brain arteriovenous malformation: A review of natural history, pathobiology, and interventions. *Neurology*. 2020. 95(20): 917-927.

Choi JH, Mast H, Hartmann A, Marshall RS, Pile-Spellman J, Mohr JP, Stapf C. Clinical and morphological determinants of focal neurological deficits in patients with unruptured brain arteriovenous malformation. *J Neurol Sci*. 2009;287(1-2):126-30.

Chowdhury R, Ramond A, O'Keefe LM, Shahzad S, Kunutsor SK, Muka T, Gregson J, Willeit P, Warnakula S, Khan H, Chowdhury S, Gobin R, Franco OH, Di Angelantonio E. Environmental toxic metal contaminants and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018 ;362:k3310.

Englot DJ, Young WL, Han SJ, McCulloch CE, Chang EF, Lawton MT. Seizure predictors and control after microsurgical resection of supratentorial arteriovenous malformations in 440 patients. *Neurosurgery*. 2012;71(3):572-80

Flora SJ, Mittal M, Mehta A. Heavy metal induced oxidative stress & its possible reversal by chelation therapy. *Indian J Med Res*. 2008;128(4):501-23.

Goldberg J, Raabe A, Bervini D. Natural history of brain arteriovenous malformation: systematic review. *J Neurosurg Sci*. 2018. 62(4): 437-443

Grasso G. Age-dependent brain AVM characteristics: what is the evidence? *Stroke*. 2003. 34(11): 2669-70.

Gross BA, Du R. Surgical treatment of high grade dural arteriovenous fistulae. *J Clin Neurosci*. 2013 Nov;20(11):1527-32.



Grüter BE, Mendelowitsch I, Diepers M, Remonda L, Fandino J, Marbacher S. Combined Endovascular and Microsurgical Treatment of Arteriovenous Malformations in the Hybrid Operating Room. *World Neurosurg.* 2018;117:e204-e214.

Hashimoto T, Lam T, Boudreau NJ, Bollen AW, Lawton MT, Young WL. Abnormal balance in the angiotensin-converting enzyme system in human brain arteriovenous malformations. *Circ Res.* 2001. 80(2): 111-3.

Hernesniemi JA, Dashti R, Juvela S, Väärt K, Niemelä M, Laakso A. Natural history of brain arteriovenous malformations: a long-term follow-up study of risk of hemorrhage in 238 patients. *Neurosurgery.* 2008; 63 (5): 823-9.

Hillman J. Population-based analysis of arteriovenous malformation treatment. *J Neurosurg.* 2001 Oct;95(4):633-7.

Hofmeister C, Stapf C, Hartmann A, Sciacca RR, Mansmann U, terBrugge K, Lasjaunias P, Mohr JP, Mast H, Meisel J. Demographic, morphological, and clinical characteristics of 1289 patients with brain arteriovenous malformation. *Stroke.* 2000;31(6):1307-10.

Klimo Jr P, Rao G, Brockmeyer D. Pediatric arteriovenous malformation: a 15-year experience with an emphasis on residual and recurrent lesions. *Childs Nerv Syst.* 2007. 23(1): 31-7.

Komiyama M, Ishiguro T, Kitano S, Sakamoto H, Nakamura H. Serial antenatal sonographic observation cerebral dural sinus malformation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004. 25(8): 1446-8.

Laakso A, Hernesniemi J. Arteriovenous malformations: epidemiology and clinical presentation. *Neurosurg Clin N Am.* 2012;23(1):1-6.

Lawton MT, Kim H, McCulloch CE, Mikhak B, Young WL. A supplementary grading scale for selecting patients with brain arteriovenous malformations for surgery. *Neurosurgery.* 2010;66(4):702-13.

Le N, Li Y, Walker G, Nguyen BN, Bornak A, Deo SK, Velazquez OC, Liu ZJ. Arteriovenous Malformations (AVMs): Molecular Pathogenesis, Clinical Features, and Emerging Therapeutic Strategies. *Biomolecules.* 2025;15(12):1661.

Lee CZ, Xue Z, Zhu Y, Yang GY, Young WL. Matrix metalloproteinase-9 inhibition attenuates vascular endothelial growth factor-induced intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2007. 38(9): 2563-8.

Lindqvist M, Karlsson B, Guo WY, Kihlström L, Lippitz B, Yamamoto M. Angiographic long-term follow-up data for arteriovenous malformation previously proven to be obliterated after gamma knife radiosurgery. *Neurosurgery.* 2000. 46(4):803-8.

Luschka H. Die Adergeflechte des menschlichen Gehirnes: eine Monographie. Berlin: G. Reimer. 1855. p. 1829-1875.

Mast H, Mohr JP, Osipov A, Pile-Spellman J, Marshall RS, Lazar RM, Stein BM, Young WL. 'Steal' is an unestablished mechanism for the clinical presentation of cerebral arteriovenous malformations. *Stroke.* 1995;26(7):1215-20.

Matsoukas S, Bageac DV, DeLeacy R, Berenstein A, Fifi JT. De novo brain AVM following radiotherapy for cerebral cavernous malformation in child: A 15-year clinical course. *Neuroradiol J.* 2022. 35(4): 533-538.



Mouchtouris N, Jabbour PM, Starke RM, Hasan DM, Zanaty , Theofanis T, Ding D, Tjounakaris SI, Dumont AS, Ghobrial GM, Kung D, Rosenwasser RH, Chalouhi N. Biology of cerebral arteriovenous malformation with a focus on inflammation. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015. 35(2): 167-75.

Murphy PA, Kim TN, Huang L, Nielsen CM, Lawton MT, Adams RH, Schaffer CB, Wang RA. Constitutively active Notch4 receptor elicits brain arteriovenous malformation through enlargement of capillary-like vessels. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014. 111(50): 18007-12.

Osburn JW, Reynolds MR, Barrow DL. Arteriovenous malformation: epidemiology, clinical presentation, and diagnostic evaluation. *Handb Clin Neurol.* 2017. 143: 25-29.

Patwa J, Flora SJS. Heavy Metal-Induced Cerebral Small Vessel Disease: Insights into Molecular Mechanisms and Possible Reversal Strategies. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(11):3862.

Pawlinkowska L, Tran MN, Achrol AS, McCulloch CE, Há C, Lind DL, Hashimoto T, Zaroff J, Lawton MT, Marchuk DA, Kwok PY, Young WL, UCSF BAVM Study Projetc. oymorphisms in genes involved in inflammatory and angiogenic pathways and the risk of hemorrhagic presentation of brain arteriovenous malformations. *Stroke.* 2004. 35(10): 2294-300.

Petridis AK, Dibue-Adjei M, Cornelius JF, Suresh MP, Li L, Kamp MA, Abusabha Y, Turowski B, Steiger HJ, May R. Contrast enhancement of vascular walls of intracranial high flow malformations in black blood MRI indicates high inflammatory activity. *Chin Neurosurg J.* 2018; 4:13.

Porru S, Esplugues A, Llop S, Delgado-Saborit JM. The effects of heavy metal exposure on brain and gut microbiota: A systematic review of animal studies. *Environ Pollut.* 2024;348:123732.

Prozialeck WC, Edwards JR, Nebert DW, Woods JM, Barchowsky A, Atchison WD. The vascular system as a target of metal toxicity. *Toxicol Sci.* 2008;102(2):207-18.

Sugyama T, Grasso G, Torregrossa F, Fujimura M. Current Concepts and Perpspectives on Brain Arteriovenous Malformations: A Review of Pathogenesis and Multidisciplinary Treatment. *World Neurosurg.* 2022. 159: 314-326.

Rutledge C, Cooke DL, Hetts SW, Abla AA. Brain arteriovenous malformations. *Handb Clin Neurol.* 2021; 176: 171-178.

Stapf C, Khaw AV, Sciacca RR, Hofmeister C, Schumacher HC, Pile-Spellman J, Mast H, Mohr JP, Hartmann A. Effect of age on clinical and morphological characteristics in patients with brain arteriovenous malformation. *Stroke.* 2003; 34(11):2664-9.

Tchounwou PB, Yedjou CG, Patlolla AK, Sutton DJ. Heavy metal toxicity and the environment. *Exp Suppl.* 2012;101:133-64.

Virchow R. *Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie.* 2nd ed. Vol. 6. Enke, 1856.

Winkler EA, Lu AY, Raygor KP, Linzey JR, Jonzzon S, Lien BV, Rutledge WC, Abla AA. Defective vascular signaling and prospective therapeutic targets in brain arteriovenous malformation. *Neurochem Int.* 2019. 126: 126-138.

Wright R, Järvelin P, Pekonen H, Keränen, Rauramaa T, Frösen J. Histopathology of brain AVMs part II: inflammation in arteriovenous malformation of the brain. *Acta Neurochir (Wien).* 2020. 162(7): 1741-1747.

