

ZÁRÓ BESZÁMOLÓ

A DEMENTIA NEUROPATHOLÓGIÁJA PARKINSON-SYNDROMÁKBAN

ÖSSZEFOGLALÁS

Az idősebb társadalmakban a demencia egyre növekvő egészségügyi és gazdasági problémát jelent. A demencia egyik klinikai tünetcsoportja a subcorticalis demencia, mely gyakran megjelenik Parkinson-syndromákban.

A multisztémás atrophia jellegzetes doménjei az autonóm idegrendszer károsodása, a Parkinson-syndroma, a cerebelláris tünetek és a corticospinalis pálya működészavara, ugyanakkor klinikai diagnosztikai kritériumai alapján a demencia kizáró tünet. Számos közlés ismert azonban, ahol patológiailag diagnosztizált MSA klinikai dementiával társult, illetve a temporális lebeny és a hippocampalis formatio patológiájáról ellentmondó adatok ismertek.

A demencia patológiai háttere leginkább Parkinson-kórban ismert. Oka lehet az extranigralis/corticalis Lewy- testek jelenléte, az extrastriatalis dopaminerg rendszerek működészavara, az agytörzsi monoaminerg rendszerek pusztulása, a nucleus basalis kolinerg sejtjeinek elhalása, illetve a Parkinson-kórhoz gyakrabban társuló Alzheimer -típusú elváltozások (neurofibrilláris kötegek és szenilis plakkok). A corticalis területek sejtpusztulása azonban kevésbé ismert. A prefrontális kéreg pyramis-sejtjeinek száma csökken Parkinson-kórban, ugyanakkor nem ismert ennek a jelentősége a demencia pathogenezisében. Hasonlóan nem ismert, hogy a hippocampus milyen mértékben károsodott dementiával és azzal nem járó Parkinson-kórban. Irodalmi adatok szerint a dementiával nem járó Parkinson- kórban a hippocampus neuron-száma nem csökken, míg diffúz Lewy- testes betegségben a subiculum pyramis-sejtjeinek szelektív pusztulása figyelhető meg.

A Parkinson- syndromák között a második leggyakoribb degeneratív forma a progresszív supranuclearis bénulás, melyet posturalis instabilitás, supranuclearis verticalis tekintésbénulás, axiális rigiditás, dysarthria jellemez. A Parkinson- syndromák közül a betegség korai szakaszában progresszív supranuclearis paresisben a legnagyobb a demencia előfordulása, közel 80%. Neuropathológiailag az agytörzs, a nucleus lentiformis, a nagyagykéreg motoros területeinek atrophiaja jellemzi, mikroszkóposan az ún. bolyhos (tufted) astrocyták felszaporodása. A substantia nigra egészének kiterjedt pusztulása figyelhető meg, így nemcsak a mesostriatalis, hanem a mesolimbicus és mesocorticalis dopaminerg pályák is károsodnak, így a demencia frontális-subcorticalis jellegét ez a tény magyarázhatja. Kiterjedt vizsgálatok igazolták a subcorticalis és agytörzsi magvak neuronjainak pusztulását, azonban a hippocampalis és cingularis területek károsodása kevésbé ismert.

Klinikailag igen fontos, nem degeneratív Parkinson- syndroma a vascularis parkinsonismus, ahol a tüneteket a kétoldali frontális-prefrontális fehérállomány illetve a striatum vascularis károsodása okozza. A fehérállományi ischaemia elsősorban az oligodendroglia sérülésével jár, mely az idegsejtekhez hasonlóan tau-immunoreaktív zárványokat tartalmazhat. Jól ismert az Alzheimer- típusú patológia és a vascularis kockázati tényezők kapcsolata, azonban a vasculáris sérülés típusa és a tau patológia közötti kapcsolatra kevés adat utal.

Vizsgálatainkban Parkinson-syndromákban (multisztémás atrophia, Parkinson-kór, progresszív supranuclearis bénulás, vascularis parkinsonismus (Binswanger-betegség) a demencia neuropathológiai hátterét objektív sejtszámlálási módszerekkel vizsgáltuk, az így kapott adatokat összehasonlítva az adott terület neuropathológiai markereivel. A sejtszámlálást optikai disszektor segítségével végeztük, a neuropathológiai eltéréseket immunhisztokémiai módszerekkel határoztuk meg.

Multisztémás atrophiaiban a demens és nem demens betegek között az α -synuclein immunoreaktív Papp-Lantos testek megoszlása a hippocampusban és a gyrus dentatusban nem különbözött. A fehérállományi Papp-Lantos testek megoszlása szintén nem különbözött szignifikánsan a hippocampusban és a subiculumban, a presubiculumban azonban azok mennyisége a demens csoportban szignifikánsan nagyobb volt, hasonlóan a subiculum Papp-Lantos testjeihez. Az idegsejtek száma sem különbözött a két csoport között a CA1 és CA4 régiókban, míg a gyrus dentatusban, a subiculumban és a presubiculumban a demens csoportban szignifikánsan kevesebb idegsejtet számoltunk, mint a nem demens csoportban. Járulékos patológia azonos mértékben fordult elő, a GFAP-immunoreaktív astrocyták száma egyforma volt a két csoportban. Eredményeink igazolják, hogy MSA-ban a demencia neuropathológiai alapja részben a hippocampalis formatio sejtpusztulása lehet, mely magyarázhatja a memóriazavart és hozzájárulhat a temporális lebeny atrophiajához. A subiculumnak a két csoportban eltérő mértékű α -synuclein pathológiája jelzi, hogy a sejtpusztulás

mechanizmusa az α -synucleintól független lehet, mivel a hippocampus többi régiójában a zárványtestek megoszlása között nem volt különbség.

A gyrus cinguli, a nucleus basalis és a locus coeruleus vonatkozásában multiszisztémás atrophiaiban nem volt szignifikáns különbség demens és nem demens betegek között, jelezve, hogy a subcorticalis magvak degenerációja nem játszik szerepet a kognitív tünetek kialakulásában.

Parkinson- kórban statisztikai elemzéshez elégséges minta összegyűjtése még folyamatban van, illetve a Braak-féle stádiumbeosztás miatt a hippocampus és a gyrus cinguli elváltozásainak összehasonlítását folytatjuk.

Progresszív supranuclearis bénulásban a hippocampus sejtpusztulása a normál kontrollhoz viszonyítva igazolódott, a demens – nem demens alcsoportokon belül az esetek száma még elégtelen.

A pályázat keretében dolgoztuk fel egy Parkinson-syndromában és dementiában szenvedett 36 éves korában elhunyt beteg anyagát, akinél familiáris Creutzfeldt-Jakob betegséget igazoltunk, melyet egy új mutáció (6 octapeptid repeat insertio) okozott.

Vascularis parkinsonismusban összefüggést találtunk a corticalis NFT patológia és a subcorticalis fehérállományi károsodás mértéke között. Territorialis infarctusban az oligodendroglia patológia kevésbé kifejezett a subcorticalis kisérbetegségben megfigyeltékhez, utalva a krónikus hypoxia kifejezettebb hatására.

Vizsgálataink multiszisztémás atrophiaiban a hippocampalis formatio patológiájának különbségét igazolták demens és nem demens betegek között. A subcorticalis magvak sejtszámának különbségét nem igazoltuk.

Parkinson- kórban és progresszív supranuclearis paresisben a statisztikai feldolgozást szükséges számú minta összegyűjtése még folyamatban van.

Vascularis Parkinson- syndromában kimutattuk a subcorticalis fehérállományi és a corticalis NFT patológia kapcsolatát. Úgy találtuk, hogy a territorialis nagyérbetegségben az oligodendroglia károsodása kisebb mértékű, mint kisérbetegségben.

I. MULTISZISZTÉMÁS ATROPHIA

Hippocampus

A multiszisztémás atrophia (MSA) jellegzetes klinikai doménjei az autonóm idegrendszer károsodása, a Parkinson-syndroma, a cerebelláris tünetek és a corticospinalis pálya működészavara (Wenning et al, 2004; Papp és Lantos, 1994). Kognitív tünetek nem jellegzetesek, illetve ritkán fordulnak elő MSA-ban. Ismertek azonban olyan klinikai tanulmányok, melyek olyan tüneteket írnak le, melyek nem magyarázhatók a betegségre elsődlegesen jellemző autonóm és motoros funkciójú idegrendszeri területek funkciózavarával. Ilyen a szaglaskárosodás is, mely érzékeny tesztekkel vizsgálva kimutatható MSA-ban (Wenning et al, 1995; Müller et al, 2002), illetve immunhisztokémiai-morfometriai módszerekkel patológiai eltérések igazolhatók a bulbus olfactoriusban (Kovács et al, 2003). A kognitív funkciók közül korán ismertté vált a prefrontalis kéreg funkciózavara, mely részlegesen magyarázható a frontostriatalis körök anatómiájának illetve a Parkinson-syndromák basalis ganglionokat érintő patológiájának összevetésével. A prefrontalis lebeny károsodásának jellege jellemző lehet a Parkinson-syndroma típusára is (Robbins et al, 1994; Pillon et al, 1996). MSA-ban a klinikai diagnosztikai kritériumok (Gilman et al, 1999) alapján a dementia kizáró tünet: MSA klinikailag nem diagnosztizálható, amennyiben a DSM IV. kritériumoknak megfelelő dementia van jelen. Wenning és mtsai (2000) szerint a dementia hiánya segíthet az MSA Parkinson-kórtól való elkülönítésében, MSA-s betegek 16%-a azonban demens volt (emellett az MSA-s betegek 8%-áról nem közölték, demensek-e vagy nem). A dementia definíciója is nehezzé teszi annak meghatározását, hisz a dementia DSM IV. kritériumai elsősorban az Alzheimer-típusú dementiára igazak, míg a vascularis dementia vagy a frontotemporalis dementiák esetében gyakran nem diagnosztizálható a dementia ezen kritériumrendszer alapján. A dementia vizsgálatára gyakran használt a Mini Mental teszt (MMSE), amely a corticalis dementia kimutatására ideális, a „subcorticalis” jellegű dementiát kevésbé érzékenyen jelzi. MMSE vizsgálatot használtak Lange és mtsai is (2003), akik 24-nél kevesebb pontnál zárták ki az MSA-s betegeket dementia miatt. Nyilvánvaló, hogy azok a betegek, akik 25-26 pontot értek el, a rövid távú memóriát vizsgáló kérdésekben is veszthettek 3 pontot, így a minden betegnél kimutatott exekutív funkciózavarok mellett az már kielégíthette volna a dementia kritériumait. Pilo és mtsai (1996) (akik MSA-ban a depresszió arányát hasonlónak

találták, mint Parkinson-kórban) kiemelik, hogy betegek nem voltak demensek, ugyanakkor MSA-s betegek között 21 pontos MMSE érték is előfordult. A rövidtávú memória zavarát MSA-ban Berent és mtsai (2002) igazolták. Rossor munkacsoportja (Schott et al, 2003) MRI vizsgálattal követett egy MSA-s beteget, akit klinikailag demensnek találtak és a patológiai vizsgálat is MSA-t igazolt a Papp-Lantos zárványok kimutatásával. MSA-ban a primer, supplementer motoros és premotoros kéreg mellett a prefrontalis és insularis (Brenneis et al, 2003), valamint temporalis (Konagaya et al, 2002) kéregterületek is sorvadnak. Japán kutatók (Shibuya et al, 2000) közölték azt az esetet, ahol korai demencia mellett kifejezett, aszimmetrikus temporalis illetve frontalis atrophia (Konagaya et al, 1999) volt kimutatható patológiailag diagnosztizált MSA-ban. Szintén demens volt az a beteg, akinél a Papp-Lantos zárványokban az α -synuclein mellett tau fehérjét is kimutattak (Piao et al, 2001).

A temporalis lebeny illetve a hippocampalis formatio patológiáját bizonyítja Takeda és mtsainak (1997) munkája, akik ubiquitin immunoreaktív neuronális zárványokat igazoltak a gyrus dentatusban MSA-s betegek 35%-ában. A hippocampus patológiáját Trojanowski munkacsoportja (Duda et al, 2000) még kifejezettebbnek tartotta, minden MSA-s beteg hippocampusában kimutatva Papp-Lantos zárványokat. Mindezekből nyilvánvaló, hogy demencia MSA-ban nem jellegzetes, de előfordul.

Munkánk során elsőként neuropatológiailag diagnosztizált MSA-s betegek kórtörténetét retrospektíven értékeltük, a Clinical Dementia Rating Scale (CDRS) alapján meghatározva. A klinikumot értékelő munkatársaik a patológiai feldolgozás eredményét nem ismerték. Az MRC Neurodegenerative Diseases Brain Bank, Department of Neuropathology, Institute of Psychiatry, London és a Schaffer Károly Neuropatológiai Laboratórium, Neurológiai Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest anyagából 12, a retrospektív CDRS értékek alapján demens és 11 nem demens (CDRS 0.5 vagy 0) beteget választottunk.

A betegek adatait, a makroszkópos patológiai feldolgozás eredményeit az alábbi táblázat ismerteti (a későbbiekben kizárt demens beteg kivételével).

Beteg/ Klinikai forma	Nem/ Életkor	Lefolyás	Agy súlya	Agytörzs és a cerebellum súlya	Halál oka
DEMENS BETEGEK					
1 MSA-P	63/M	6	1276	122	Bronchopneumonia
2 MSA-C	69/M	6	1085	97	Bronchopneumonia
3 MSA-P	71/F	10	1054	126	Bronchopneumonia
4 MSA-C	70/F	11	1108	110	Bronchopneumonia
5 MSA-C	69/M	7	1290	115	Bronchopneumonia
6 MSA-P	75/M	5	1374	155	Bronchopneumonia
7 MSA-C	54/M	13	1200	65	Bronchopneumonia
8 MSA-P	62/F	11	982	60	Sepsis
9 MSA-C	44/M	7	1011	74	Pyelonephritis
10 MSA-P	66/M	4	1123	98	Bronchopneumonia
11. MSA-P	68/F	4	1112	97	Sepsis
NEM DEMENS BETEGEK					
12. MSA-C	60/M	3	1390	107	Myocardialis infarctus
13 MSA-P	61/M	7	1247	112	Tüdőoedema
14 MSA-P	59/M	8	1187	124	Sepsis
15 MSA-P	58/F	8	1243	128	Bronchopneumonia
16 MSA-C	72/F	5	1310	170	Bronchopneumonia
17 MSA-P	56/F	6	1314	129	Bronchopneumonia
18 MSA-C	67/M	12	1364	156	Bronchopneumonia
19 MSA-P	61/F	5	1250	132	Bronchopneumonia
20 MSA-C	61/M	10	1116	84	Bronchopneumonia
21. MSA-P	66/M	6	1180	90	Tüdő cc.

A betegek mindegyikénél kimutathatók voltak (Gallyas-féle ezüst impregnációval, ubiquitin- vagy α -synuclein immunhisztokémiával) a Papp-Lantos zárványok, melyek az MSA definitív diagnózisát adják.

A hippocampusokból frontalis síkú 7 és 25 μ m vastag paraffin metszeteket készítettünk.

A vékony metszeteken immunhisztokémiai (α -synuclein, β -amyloid, tau, GFAP) és klasszikus hisztokémiai (hematoxylin-eosin, Klüver-Barrera, Gallyas) vizsgálatokat végeztünk, míg a vastag metszeteket Nissl-festés után sztereológiai vizsgálatokhoz használtuk.

Meghatároztuk az α -synuclein immunoreaktív Papp-Lantos testek számát és a tau immunoreaktív neurofibrilláris kötegek sűrűségét a hippocampalis formatio különböző régióiban.

Az idegsejtek számát a gyrus dentatus, a CA1, CA2-3, CA4 és subiculum régiókban vizsgáltuk, optikai dissektorral (Olympus BX61 mikroszkóp, Märzhäuser motoros tárgyasztal, AnalySIS képanalizáló szoftver), 20 μ m-es dissektor mélységgel.

Betegenként 6-9 metszetet, régióként 8-74 dissektor mezőt számoltunk meg.

Az eredményeket SPSS for Windows 12.0 programmal, ANOVA és t-próbával elemeztük.

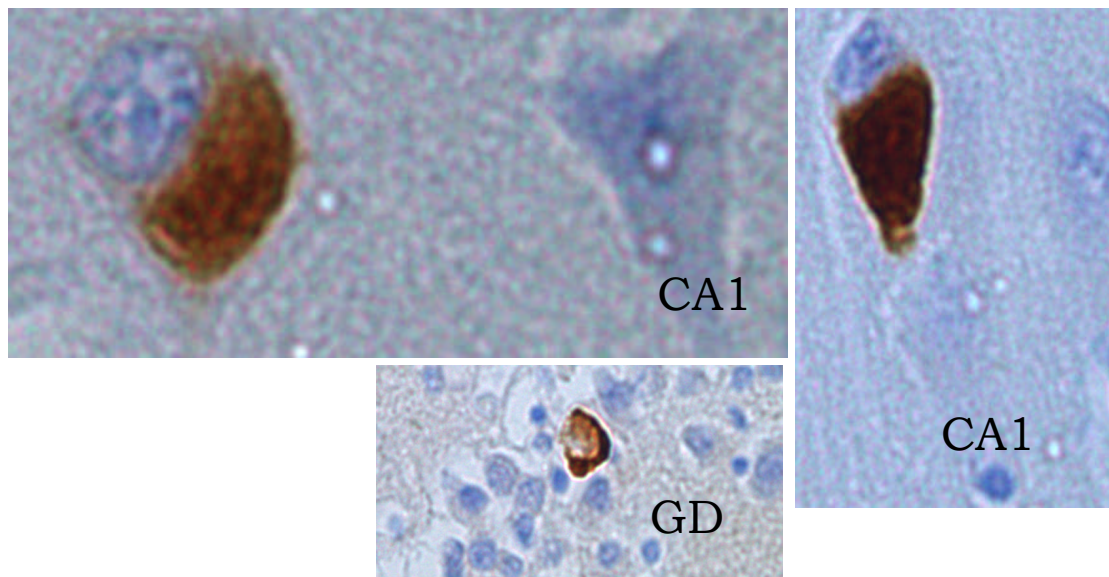
A demens MSA-s betegek egyikét a további vizsgálatokból kizártuk, mivel neuropatológiailag Braak VI. stádiumnak bizonyult, így az NIA-Reagan kritériumok szerint dementiájáért valószínűleg az Alzheimer-kór volt felelős.

A többi esetben a Braak stádiumok III vagy az alatt voltak, megoszlásuk nem különbözött a két csoportban.

A GFAP-immunoreaktív astrocyták sűrűsége nem különbözött a két csoportban.

Az α -synuclein immunoreaktív Papp-Lantos testek számát a hippocampus CA mezőiben és a gyrus dentatusban határoztuk meg. Neuronális zárványokat a demens csoportban a CA1 régióban 5, a CA2-4-ben 2, a gyrus dentatusban 4 esetben találtunk. A nem demens csoportban a CA1-ben 1, a CA2-4-ben 0, a gyrus dentatusban 2 esetben találtunk. A megoszlás a két csoportban nem különbözött.

A fehérállományi Papp-Lantos testek megoszlása szintén nem különbözött szignifikánsan a hippocampusban és a subiculumban, a presubiculumban azonban azok mennyisége a demens csoportban szignifikánsan nagyobb volt (33.9/area illetve 29.1/area).



A hippocampus pathológiája MSA-ban.

α -synuclein immunoreaktív neuronális zárványok a CA1 és gyrus dentatus régiókból.

1200x

Az idegsejtek száma a demens és nem demens csoportok között a hippocampus CA1 és CA4 régióiban nem különbözött, míg a gyrus dentatusban, a subiculumban és a presubiculumban a demens csoportban szignifikánsan kevesebb idegsejtet számoltunk, mint a nem demens csoportban.

A metszeteket a Papp-Lantos testek vonatkozásában a subiculumra kiterjesztve értékeltük, mivel a neuronok száma itt különbözött a két csoportban. A subiculumban a demens és nem demens csoport között a Papp-Lantos testek száma különbözött (39.3 ± 7.1 /metszet versus 21.1 ± 5.9 /metszet).

Eredményeink igazolják, hogy MSA-ban a dementia neuropatológiai alapja részben a hippocampalis formatio sejtpusztulása lehet, mely magyarázhatja a memóriazavart és hozzájárulhat a temporalis lebeny atrophijához. Az α -synuclein immunoreaktív Papp-Lantos testek gyakorisága az irodalmi adatoknál kisebb volt anyagunkban, melyet az eltérő tulajdonságú primer antitestek magyarázhatnak. A subiculumnak a két csoportban eltérő mértékű α -synuclein pathológiája jelzi, hogy a sejtpusztulás mechanizmusa az α -synucleintől független lehet, mivel a hippocampus többi régiójában a zárványtestek megoszlása között nem volt különbség.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a dementia (bár nem jellemző tünet) MSA-ban morfológiai eltérésekkel társítható.

Az eredményekről 1 kongresszusi absztraktban számoltunk be. A közleményt ismételt elutasítás miatt két részre bontottuk, egyrészt az immunhisztokémiai, másrészt a sztereológiai vizsgálatokra, mivel a szterológia módszertanban jelentős kifogásokat emeltek a bírálók. A javasoltak szerint átdolgoztuk a közleményt, azt a Journal of Neurologynak tervezzük elküldeni 2008. első félévében.

Gyrus cinguli, nucleus basalis, locus coeruleus

A gyrus cinguli patológiája a vizsgált elváltozásokban nem különbözött demens és nem demens MSA-s betegekben (a betegek a hippocampalis patológiára vizsgált csoportból származtak, 9 demens és 7 nem demens gyrus cingulit tudunk összesen vizsgálni).

A gyrus cinguli Brodmann 24a részének sztereológiai vizsgálatához a demens és nem demens MSA-s mintákat használtuk a 2004-es beszámolóban részletezett esetekből. A gyrus cinguli oralis genualis területéből frontalis síkú 7 és 25 μm vastag paraffin metszeteket készítettünk. A vékony metszeteken immunhisztokémiai (α -synuclein, β -amyloid, tau, GFAP) és klasszikus hisztokémiai (hematoxylin-eosin, Klüver-Barrera, Gallyas) vizsgálatokat végeztünk, míg a vastag metszeteket Nissl-festés után sztereológiai vizsgálatokhoz használtuk. Meghatároztuk az α -synuclein immunoreaktív Papp-Lantos testek számát és a tau immunoreaktív neurofibrilláris kötegek sűrűségét. Az idegsejtek számát optikai dissektorral vizsgáltuk, 20 μm -es dissektor mélységgel. Betegenként 3-5 metszetet, régióként átlagosan 17 ± 6 dissektor mezőt számoltunk meg. Vizsgáltuk az astrocyták sűrűségét is, itt sem találtunk különbséget.

A negatív eredményeket nem közöltük.

A locus coeruleus sejtszámának meghatározását is elvégeztük a demens és nem demens MSA-s agyakban. A két csoportban a sejtszám szignifikánsan nem különbözött egymástól (7847 ± 987 a nem demens és 6997 ± 1243 a demens csoportban), azonban mindkét érték kisebb az irodalomban közölt kontrollok

értékénél. Kontroll agyakban számoljuk a locus coeruleus idegsejtjeinek számát, de eddig csak 5 esetet sikerült gyűjteni.

A nucleus basalis sejtszámának meghatározását nem tudtuk befejezni, nem sikerült több MSA-s mintát szereznünk. Emiatt tovább gyűjtjük az anyagot.

II. PARKINSON-KÓR

Parkinson-kórban komplex biokémiai összetételű intracellularis zárványtestek, a Lewy-testek jellemzőek. A substantia nigra Lewy-testjeihez hasonló Lewy-testek a kéregben is kimutathatók, azonban a rutin hisztokémiai eljárásokkal nehezebben ismerhetők fel. 1997-ben vált ismertté (Polymeropoulos et al.), hogy a 4. kromoszóma α -synuclein génjének mutációja okozza a ritka, domináns öröklődésű familiaris Parkinson-kórt, majd ezt követően igazolták, hogy az α -synuclein sporadikus Parkinson-kóros esetekben is kimutatható a Lewy-testekben (Spillantini et al, 1997). A dementia oka lehet Parkinson-kórban az extranigralis/corticalis Lewy-testek jelenléte (leggyakrabban a gyrus cinguliban mutathatók ki), mely a dementiával arányban áll (Hurtig et al, 2000). A subcorticalis jellegű dementiát magyarázhatja, hogy Parkinson-kórban (bár elsősorban a lateralis substantia nigra, így a mesostriatalis dopaminerg rendszer pusztul) kisebb mértékben a medialis substantia nigra károsodása is kimutatható, mely az extrastriatalis dopaminerg rendszerek működészavarát hozhatja létre (Rinne et al, 1989). Az agytörzsi monoaminerg rendszerek pusztulása a noradrenerg locus coeruleusra is kiterjed, mely szintén szerepet játszhat a dementia kialakulásában (Zweig et al, 1993). Zarow és munkatársainak (2003) eredményei szerint az eddigi ismereteinkkel szemben a subcorticalis magvak sejtpusztulása a locus coeruleusban a legkifejezettebb Alzheimer- és Parkinson-kórban is (Alzheimer-kórban kifejezettebb, mint a nucleus basalis Meynertié és Parkinson-kórban meghaladja a substantia nigra sejtpusztulásának mértékét). Hasonlóan az agykéreg katekolaminerg beidegzéséhez, Parkinson-kórban a kolinerg beidegzés is károsodott, mivel jelentős sejtpusztulás mutatható ki a nucleus basalis Meynertiben is (Whitehouse et al, 1983). A subcorticalis eredetű kérgi működészavar mellett a kéreg közvetlen károsodása is dementiához vezethet, mivel Parkinson-kórhoz gyakrabban társulnak Alzheimer-típusú elváltozások (neurofibrilláris kötegek és szenilis plakkok), mint azok gyakorisága a kornak megfelelő kontroll csoportban (Jellinger et al, 2002).

A pathológiai elváltozásokhoz társuló sejtpusztulást azonban kevésbé ismerjük Parkinson-kórban. A prefrontalis kéreg pyramissejtjeinek száma csökken Parkinson-kórban (MacDonald és Halliday, 2002), ugyanakkor nem ismert ennek a jelentősége a dementia pathogenezisében. Hasonlóan nem ismert, hogy a hippocampus milyen mértékben károsodott dementiával és azzal nem járó Parkinson-kórban. Harding és mtsainak vizsgálatai szerint (2002) a dementiával nem járó Parkinson-kórban a hippocampus neuronszáma nem csökken, míg diffúz Lewy-testes betegségben a subiculum pyramissejtjeinek szelektív pusztulása figyelhető meg.

A Parkinson-kórban megfigyelhető pathológiai változások és a dementia kapcsolatában alapvető jelentőségű a Braak-féle stádiumbeosztás legújabb revíziója (Braak et al, 2006). Eszerint Alzheimer-kórhoz hasonlóan, a limbikus területek, így a hippocampus is, a betegség korábbi szakaszában károsodik, mint a meso-neocorticalis területek. Korábban feldolgozott eseteinket újra kellett értékelni a Braak-féle stádiumok szerint. Az 5 demens Parkinson-kóros beteg mindegyike Braak V-VI. stádiumba tartozik, azonban ilyen neuropathológiai stádiumú nem demens Parkinson-kóros esetünk nincs, a korábbi nem demens 4 beteg (akiknek kórlefolyása hasonló volt) Braak IV. stádiumú. Mivel teljes hippocampus beszerzésére tett erőfeszítéseink sikertelenek voltak, jelenleg a Lewy-testek megoszlásának mintázatát értékeljük a korábban készült hippocampus metszeteken, összehasonlítva a gyrus cinguli Brodmann 24a területével. A gyrus cinguli saját anyagunkból a corpus callosum térdére merőleges síkból áll rendelkezésre, míg a három londoni esetben a corpus mamillare síkjából.

Eset	Nem	PDD	Braak	Kórlefolyás	Agy súlya	Gyrus cinguli blokkok
PD1	Ffi	D-	IV.	14 év	1247 g	Genualis
PD2	Ffi	D-	IV.	12 év	1148 g	Genualis
PD3	Ffi	D-	IV.	18 év	1357 g	Corpus mamillare síkjában
PD4	Nő	D-	IV.	14 év	1417 g	Genualis
PD5	Nő	D+	V.	17 év	1267 g	Genualis
PD6	Nő	D+	V.	15 év	1312 g	Corpus mamillare síkjában
PD7	Ffi	D+	VI.	11 év	1024 g	Corpus mamillare síkjában
PD8	Ffi	D+	VI.	19 év	1348 g	Genualis
PD9	Ffi	D+	VI.	12 év	1110 g	Genualis

A Parkinson-kóros esetek adatai.

(PDD: Parkinson-kór és demencia; D-: demencia nélkül; D+: dementiával)

III. PARKINSONISMUS CREUTZFELDT-JAKOB BETEGSÉGBEN

A pályázat keretében dolgoztuk fel egy Parkinson-syndromában és demenciában szenvedett 36 éves korában elhunyt beteg anyagát, akinél familiáris Creutzfeldt-Jakob betegséget igazoltunk, melyet egy új mutáció (6 octapeptid repeat insertio) okozott. A genetikai vizsgálatokat Prof. John Collinge (MRC Prion Unit, Department of Neurodegenerative Diseases, Institute of Neurology, London) végezte.

Közlemény 2007-ben jelent meg erről.

IV. VASCULARIS PARKINSONISMUS

A Schaffer Károly Neuropathológiai Laboratórium anyagából kiválasztottunk 17 Binswanger-betegségnek megfelelő mintát, illetve hasonló életkorú, kísérbetegségben nem vagy alig, de territoriális infarctust szenvedett 21 agymintát. Teljes hemispheriális metszeteken a comissura anterior szintjében meghatároztuk a fehérállományi pathológia mértékét myelin-festett metszeteken. A hippocampus oralis és corpus geniculatum laterale szintjéből származó metszeteiben szemikvantitatív módszerrel meghatároztuk az NFT és amyloid pathológiát. A territorialis infarctust szenvedett betegekben nem volt kapcsolat a fehérállományi léziók súlyossága és az

Alzheimer-típusú pathológia között, míg a Binswanger-betegségben szignifikáns kapcsolatot igazoltunk.

Megkezdjük a fehérállományi tau-pozitív gliasejtek számának meghatározását a nagyérbetegségben és a kisérbetegségben szenvedő agyakból származó mintákon. Jelenleg a fehérállomány glia pathológiáját vizsgáljuk Gallyas-féle ezüstözéssel festett metszetekben. A fehérállományi elváltozások leírásához denzitometriát használtunk, ahol a kóros terület festődését az ép subcorticalis terület denzitásához viszonyítottuk, azt 40%-ban határoztuk meg. A demyelinisatio mellett az oligodendroglia zárványok sűrűsége nagyobb, mint 500 μm -rel mélyebben, de nem szignifikáns mértékben. A subcorticalis kisérbetegségben azonban az oligodendroglia zárványok sűrűsége a lézió határán szignifikánsan nagyobb, mint a territorialis infarctus határán.

Armstrong (2006) módszere szerint vizsgáltuk a clustering jelenségét az NFT-k tekintetében, a fehérállományi elváltozások fokozatával összehasonlítva. A fehérállományban a demyelinisált és myelinizált területek aránya egyenes arányban állt a corticalis NFT-clusterek méretével. A fehérállományi axonok sűrűsége fordított arányban állt a kérgi NFT clusterekkel.

V. PROGRESSZÍV SUPRANUCLEARIS BÉNULÁS

A második leggyakoribb Parkinson-syndromát okozó degeneratív betegség a PSP (Papp és Kovács, 2001), melyet posturalis instabilitás, supranuclearis verticalis tekintésbénulás, axiális rigiditás, dysarthria jellemez (Rehmann, 2000). A Parkinson-syndromák közül a betegség korai szakaszában PSP-ben a legnagyobb a dementia előfordulása, közel 80% (Maher et al, 1985). Neuropathológiailag az agytörzs, a nucleus lentiformis, a nagyagykéreg motoros területeinek atrophija jellemzi (Lantos, 1994). Neurofibrilláris kötegek jelennek meg az agytörzsi magvakban, melyek - bár szintén hyperfoszforilált taut tartalmaznak - szerkezete és morfológiája eltér az Alzheimer-kórban kialakuló neurofibrilláris kötegektől. Emellett jellemző még a betegségre a szintén egyenes filamentumok tartalmazó, tau-immunoreaktív ún. "tufted" astrocyták jelenléte (Hauw et al, 1990). PSP-ben a substantia nigra egészének kiterjedt pusztulása figyelhető meg, így nemcsak a mesostriatalis, hanem a mesolimbicus és mesocorticalis dopaminerg pályák is károsodnak, így a dementia frontális-subcorticalis jellegét ez a tény magyarázhatja (Papp és Kovács, 2001).

Kiterjedt vizsgálatok igazolták a subcorticalis és agytörzsi magvak neuronjainak pusztulását (Lantos, 1994), azonban a hippocampalis és cingularis területek károsodása kevésbé ismert.

PSP-ben az elmúlt évben csak egy új esetet tudtunk megvizsgálni, így 6 hippocampus (4 demens, 2 nem demens) feldolgozása történhetett meg. A University of Washington Pathológiai Intézetéből 2008. elején kaptunk két hippocampust, azonban ezekből az esetekből gyurus cinguli nem áll rendelkezésre. A gyurus cinguli Brodmann 24 a területének pathológiáját továbbra is csak 3 esetben vizsgáltuk meg.

Korábbi vizsgálatainkból származó normál kontrollhoz viszonyítva a hippocampus sejtszáma minden régióban csökkent progresszív supranuclearis bénulásban, a demens- nem demens alcsoportokon belül azonban az esetk száma még elégtelen.

Irodalom:

1. Armstrong RA. Measuring the spatial arrangement patterns of pathological lesions in histological sections of brain tissue. *Folia Neuropathol* 2006;44:229-237
2. Berent S, Giordani B, Gilman S et al. Patterns of neuropsychological performance in multiple system atrophy compared to sporadic and hereditary olivopontocerebellar atrophy. *Brain Cogn* 2002;50:194-206
3. Braak H, Bohl JR, Müller CM, Rüb U, de Vos RA, Del Tredici K. Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov Disord* 2006;21:2042-2051
4. Brenneis C, Sepi K, Schocke MF et al. Voxel-based morphometry detects cortical atrophy in the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Mov Disord* 2003;18:1132-1138
5. Dickson DW, Liu W, Hardy J et al. Widespread alterations of alpha-synuclein in multiple system atrophy. *Am J Pathol* 1999;155:1241-1251
6. Duda JE, Giasson BI, Gur TL et al. Immunohistochemical and biochemical studies demonstrate a distinct profile of α -synuclein permutations in multiple system atrophy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000;59:830-841
7. Gilman S, Low PA, Quinn N et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1999;163:94-98
8. Harding AJ, Lakay B, Halliday GM. Selective hippocampal neuron loss in dementia with Lewy bodies. *Ann Neurol* 2002;51:125-128
9. Hauw JJ, Verny M, Delaere P, Cervera P, He Y, Duyckaerts C. Constant neurofibrillary changes in the neocortex in progressive supranuclear palsy. Basic differences with Alzheimer's disease and aging. *Neurosci Lett* 1990;119:182-186
10. Hurtig HI, Trojanowski JQ, Galvin J, Ewbank D, Schmidt ML, Lee VM-Y, Clark CM, Glosser G, Stern MB, Gollomp SM, Arnold SE. Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;54:1916-1921
11. Jellinger KA, Seppi K, Wenning GK, Poewe W. Impact of coexistent Alzheimer pathology on the natural history of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2002;109:329-339
12. Konagaya M, Konagaya Y, Sakai M, Matsuoka Y, Hoshizume Y. Progressive cerebral atrophy in multiple system atrophy. *J. Neurol Sci* 2002;195:123-127
13. Konagaya M, Sakai M, Matsuoka Y, Konagaya Y, Hashizume Y. Multiple system atrophy with remarkable frontal lobe atrophy. *Acta Neuropathol* 1999;97:423-428
14. Kovács T, Papp MI, Cairns NJ, Khan MN, Lantos PL. Olfactory bulb in multiple system atrophy. *Mov Disord* 2003;18:938-942
15. Lange KW, Tucha O, Alders GL et al. Differentiation of parkinsonian syndromes according to differences in executive functions. *J Neural Transm* 2003;110:983-995
16. Lantos PL. The neuropathology of progressive supranuclear palsy. *J Neural Transm Suppl* 1994;42:137-152
17. MacDonald V, Halliday GM. Selective loss of pyramidal neurons in the pre-supplementary motor cortex in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:1166-1173
18. Maher E, Smith EM, Lees AJ. Cognitive deficit in Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:1234-1239
19. Müller A, Müngersdorf M, Reichmann H, Strehle G, Hummel T. Olfactory function in Parkinsonian syndromes. *J Clin Neurosci* 2002;9:521-524
20. Papp MI, Kovács T. A Parkinson-szindrómák neuropathológiája. In: A Parkinson-kór és egyéb mozgászavarok (Szerk. Takáts A, Szirmai, I.), Melania Kiadó, Budapest, 2001.
21. Papp MI, Lantos PL. The distribution of oligodendroglial inclusions in multiple system atrophy and its relevance to clinical symptomatology. *Brain* 1994;117:235-243
22. Piao Y-S, Hayashi S, Hasegawa M et al. Co-localization of α -synuclein and phosphorylated tau in neuronal and glial cytoplasmic inclusions in a patient with multiple system atrophy of long duration. *Acta Neuropathol* 2001;101:285-293
23. Pillon B, Dubois B, Agid Y. Testing cognition may contribute to the diagnosis of movement disorders. *Neurology* 1996;46:329-334
24. Pilo L, Ring H, Quinn N, Trimble M. Depression in multiple system atrophy and in idiopathic Parkinson's disease: A pilot comparative study. *Biol Psychiatry* 1996;39:803-807
25. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, Pike B, Root H, Rubenstein J, Boyer R, Stenroos ES, Chandrasekharappa S, Athanassiadou A,

- Papapetropoulos T, Johnson WG, Lazzarini AM, Duvoisin RC, Di Iorio G, Golbe LI, Nussbaum RL. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science*. 1997;276:2045-2047
26. Rehman HU. Progressive supranuclear palsy. *Postgrad Med* 2000;76:333-336
 27. Rinne JO, Rummukainen J, Paljarvi L, Rinne UK. Dementia in Parkinson's disease is related to neuronal loss in the medial substantia nigra. *Ann Neurol* 1989;26:47-50
 28. Robbins TW, James M, Owen AM et al. Cognitive deficits in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease, and multiple system atrophy in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:79-88
 29. Schott JM, Simon JE, Fox NC et al. Delineating the sites and progression of in vivo atrophy in multiple system atrophy using fluid-registered MRI. *Mov Disord* 2003;18:955-958
 30. Shibuya K, Nagamoto H, Iwabuchi K, Inoue M, Yagishita S, Itoh Y. Asymmetrical temporal lobe atrophy with massive neuronal inclusions in multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 2000;179:50-58
 31. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997, 388: 839-840
 32. Takeda A, Arai N, Komori T, Kato S, Oda M. Neuronal inclusions in the dentate fascia in patients with multiple system atrophy. *Neurosci Lett* 1997;227:157-160
 33. Wenning GK, Ben-Shlomo Y, Hughes A et al. What clinical features are most useful to distinguish definite multiple system atrophy from Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:434-440
 34. Wenning GK, Colosimo C, Geser F, Poewe W. Multiple system atrophy. *Lancet Neurol* 2004;3:93-103
 35. Wenning GK, Shephard B, Hawkes C, Petruckevitch A, Lees A, Quinn N. Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes. *Acta Neurol Scand* 1995;91:247-250
 36. Whitehouse PJ, Hedreen JC, White CL 3rd, Price DL. Basal forebrain neurons in the dementia of Parkinson disease. *Ann Neurol* 1983;13:243-248
 37. Zarow C, Lyness SA, Mortimer JA, Chui HC. Neuronal loss is greater in the locus coeruleus than nucleus basalis and substantia nigra in Alzheimer and Parkinson disease. *Arch Neurol* 2003;60:337-341
 38. Zweig RM, Cardillo JE, Cohen M, Giere S, Hedreen JC. The locus ceruleus and dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 1993;43:986-991