

8. Neuropatológia III.

NEURODEGENERATÍV BETEGSÉGEK

- Típusos példái az Alzheimer kór, a Parkinson kór és az amyotrophiás laterális sclerosis
- Halálos betegségek; lappangó kezdet
- Pathogenesis: a neuronokban bizonyos fehérjemolekuláknak a térszerkezete nem tisztázott okból megváltozik (protein misfolding); a molekula aggregálódik és neurotoxikus inklúziót képez $\Rightarrow$ következmény: progresszív neuronpusztulás

ALZHEIMER KÓR

- **A dementia** fő oka (elbutulás; az emlékezés és az életvitelhez szükséges értelmi képességek elvesztése)
- A tünetek az 50. év után kezdődnek; gyakorisága az életkorral növekszik
- Jobbára sporadikus

Pathogenesis

Két fehérje, az amyloid precursor protein és a **tau** válik kórossá

- Ha a neuronokban lévő transzmembrán fehérje, az amyloid precursor protein hasítását az α -szekretáz helyett β -szekretáz végzi: amyloid- β aggregátumok $\Rightarrow$ amyloid fibrillumok keletkeznek
- Az amyloid- β neurotoxikus: szinapszis diszfunkció + a szinapszisok száma $\downarrow$
- Az axonok tápanyagokkal való ellátásában szerepet játszó **tau** az axonokból a cytoplasmába helyeződik és aggregálódva neurofibrilláris csomót képez $\Rightarrow$ neuron dysfunctio és sejthalál

Morfológia

Makro

- Szervsúly $\sim$ 1100 g
- Az agykéreg sorvadtt $\Rightarrow$ a gyrusok keskenyek, a barázdák mélyek; **különösen sorvadtt** a temporalis lebeny mediális része (*az emlékezés, a tanulás, az érzelmi reakciók megvalósítását végző hippocampus, amygdala, entorhinális kéreg*)
- Másodlagosan agykamratágulat: hydrocephalus ex vacuo

FM

- A neuronok között plakkok: amyloid- β mag körül összecsavarodott neuritnyúlványok
- A pusztuló neuronokban neurofibrilláris csomók (**tau** fehérjéből álló filamentumok)
- A betegség előrehaladtával a kezdetben csak a hippocampusban és az amygdalában fennálló plakkok és csomók a neocortexben is megjelennek

Klinikum

- Az értelmi képességek: az emlékezés (először a frissen tanult információk felidézése), az ítélőképesség, az elvonatkoztatás, a problémamegoldás, stb. fokozatos csökkennek
- A beteg 5-10 év alatt leépül, önmagát nem tudja ellátni, a családtagjait nem ismeri fel; halál: hosszantartó ágybanfekvés következményeiben
- Dg pillérei: Mini-Mentalis Státusz vizsgálattal a kognitív funkciók hanyatlása, MRI-vel a hippocampus kétoldali sorvadása állapítható meg; a liquorban emelkedett az amyloid-béta és a tau szint

Dementia differenciáldiagnózisa

- Gyakori okok: Alzheimer kór > vascularis dementia: számos infarctus az agykéregben, v. subcorticalis vascularis dementia, v. stratégiai helyen, pl. thalamusban keletkezett infarctus > a két betegség társulása
- Ritkább okok: Parkinson kór, Creutzfeldt-Jakob kór, Huntington kór, frontotemporalis dementiák, stb.

PARKINSONISMUS ÉS PARKINSON KÓR

PARKINSONISMUS – klinikai tünetegyüttes

- Kézremegés (tremor)
- Lassult akaratlagos mozgások (bradykinesia)
- Rigiditás (merev izmok)
- Apró lépésű, csoszogó járás (elesés gyakori)
- Kifejezéstelen arc
- Görnyedt testtartás

Parkinsonismus diff. dg-a

- Parkinson kór
- Cerebralis atherosclerosis $\Rightarrow$ basalis ganglionokban chronicus ischaemia
- KIR-i trauma, encephalitis, szénmonoxid/metilalkohol mérgezés után

PARKINSON KÓR

- Gyakori, túlnyomóan sporadikus betegség; a tünetek a 60. év után kezdődnek
- Megbetegszik az agytörzs és a törzsdúcok nigrostriatalis dopaminerg rendszere
- *Normálisan az agytörzs pigmentált neuronjai axonjaik révén gátló neurotransmittert, dopamint juttatnak a striatumba [putamen, globus pallidus]*

Pathogenesis

- Az agytörzs pigmentált neuronjai pusztulnak $\Rightarrow$ a striatumban dopaminhiány
- Ennek oka sporadikus PK-ban nem ismert
- Öröklődő PK: több mint egy tucat mutációt írtak le, pl. az α -synuclein fehérje túlzott mértékű kifejeződése (lipidkötő fehérje a szinapszisokban)

Morfológia

Makro

- A substantia nigra és a locus coeruleus halvány, „depigmentálódott”

FM

- A pigmentált neuronok pusztulása
- A megmaradtakban a melanintartalom $\downarrow$,

8. Neuropatológia III.

- a cytoplasmában eo, kerek **Lewy-testek** (neurofilamentumokat, ubiquitint és α -synucleint tartalmaz)

Klinikum

- L-DOPA $\downarrow$ a motoros tüneteket, de nem lassítja a betegség előrehaladását
- A betegek 15%-ában dementia (FM: Lewy-testek a corticalis neuronokban is)
- Halál hosszantartó ágybanfekvés következményeiben

AMYOTROPHIÁS LATERALIS SCLEROSIS

Pathogenesis

- Többnyire 40 év feletti férfiakban
- Többesége sporadikus
- A családi halmozódású esetekben rosszul csomagolt fehérje, pl. szuperoxid dizmutáz 1-fehérje (SOD-1) vagy TDP-43-fehérje halmozódik fel a motoros neuronokban, azok apoptosist idézve elő

Morfológia

- A felső motoros neuronok (Betz-sejtek) progresszív pusztulása, a gyrus praecentralis sorvad $\Rightarrow$
- Gerincvelő: az oldalsó kötegi tr. corticospinalis-ban az axonok (+ másodlagosan a myelinhüvelyük) fokozatosan eltűnnek, a helyükön gliosis („laterális sclerosis”) $\Rightarrow$ a gv elülső szarvában a motoros neuronok száma fokozatosan csökken $\Rightarrow$
- Az alsó motoros neuronok axonjai hasonlóképpen eltűnnek $\Rightarrow$ az általuk beidegzett harántcsíkolt izmok sorvadnak (neurogen izomatrophia: **amyotrophia**)

Klinikum

- Felső motoros neuronok károsodása: spasticitás (fokozott izomtónus $\pm$ izomgörcsök), élénk inreflexek és Babinski reflex
- Alsó motoros neuronok károsodása: fasciculatio (izomrángások), az izmok sorvadása miatt az izomerő fokozatosan gyengül $\Rightarrow$ paralysis
- A betegség átlagosan 5 év alatt vezet halálhoz; **halállok**: légzési elégtelenség a légzőizmok gyengesége miatt

CREUTZFELDT-JAKOB KÓR

- Ritka; felnőttekben jelentkezik
- Vacuolumok keletkeznek a neuronokban és a gliasejtekben („szivacsos agysorvadás”, spongiform encephalopathia); dementiát okoz
- A neuronok sejtmembránjában lévő fehérje, a prion protein (PrP^C) betegsége

Pathogenesis

- A PrP^C térszerkezete megváltozik és nem-oldékony, proteáz-rezisztenssé válik (PrP^{Sc}); a változás létrejöhet spontán (sporadikus CJK), PRNP mutáció (örökletes CJK) vagy inoculatio hatására
- A PrP^{Sc} a szomszédos sejtek PrP^C fehérjét PrP^{Sc}-vé transzformálja; a PrP^{Sc} neurotoxikus hatása $\Rightarrow$ betegség
- A szarvasmarha PrP-t kódoló PRNP génje az emberével egyezik; szarvasmarhák kergekórja emberi betegséget idézhet elő

Morfológia

- Makro: eltérés nem észlelhető
- FM: a neuropil és a neuronok vacuolisatiója a szürkeállományban, a n. caudatus-ban és a putamen-ben $\Rightarrow$ súlyos neuronpusztulás, helyén reaktív gliosis

Klinikum

- Hónapok alatt dementia, és piramidális és extrapiramidális tünetek
- A tünetek jelentkezése után 6-12 hónappal halál

A KÖZPONTI IDEGRENDSZER FERTŐZÉSES BETEGSÉGEI

A kórokozók behatolása

- Vérárammal: többnyire az arteriás keringéssel; a leggyakoribb fertőződési mód
- Inoculatio révén: nyílt koponyacsonttörés során vagy elfertőződött sebészi sebből
- Per continuitatem: paranasalis sinus empyemából, gennyes otitis mediából
- Axonok mentén: a veszettség vírusa a perifériás idegek közvetítésével jut az agyba

Megnyilvánulási módok

- Meningitis: a fertőzés és az izzadmányképződés csak a subarachnoidális térre lokalizálódik (leptomeningitis) v. az agyállományra is ráterjed (meningoencephalitis)
- Agytályog: az agy körülírt bakteriális gyulladása
- Encephalitis: az agyállomány gyulladása; leggyakrabban vírusok okozzák
- Myelitis: a gerincvelő gyulladása

HEVENY BAKTERIÁLIS MENINGITIS

Kórokozók

- Újszülöttek: E. coli, Streptococcus (B csoport)
- Csecsemők, gyermekek: Str. pneumoniae
- Serdülők, fiatal felnőttek: Neisseria meningitidis
- Idősek: Str. pneumoniae, Listeria monocytogenes

Morfológia

- Az agy vízenyős, vérbő
- A subarachnoidális térben gennyes izzadmány
- FM: az exsudatum élő és elhalt neutrophilekből áll

Klinikum

- Súlyos főfájás, tarkókötöttség
- Láz, émelygés, hányás
- Lumbalpunkció: a liquor zavaros v. gennyes, $\uparrow$ nyomással ürül; jellegzetességei: granulocytosis, fehérjetartalma $\uparrow$, cukortartalma $\downarrow$

Kimenet

8. Neuropatológia III.

- Okozhat halált
- Az izzadmány szervül $\Rightarrow$ meningealis fibrosis $\Rightarrow$ obstructiv hydrocephalus
- Gyógyulhat nyom nélkül, ha a kórokozó az antibiotikumra érzékeny és a szert időben és megfelelő adagban adják

HEVENY VIRÁLIS MENINGITIS

- Leggyakoribb kórokozók: enterovírusok (echo, coxsackie, polio)
- FM: a lágyagyhártyai teret lymphocyták szűrik be
- **Klinikum:** meningealis izgalmi tünetek; a liquorban lymphocytosis, a fehérjetartalom mérsékelten emelkedett, a liquorcukor élettani értéken
- Önmagától gyógyul

AGYTÁLYOG

Az agyállomány körülírt gennyedése; pyogen kórokozók (Streptococcus, Staphylococcus) idézik elő.

Hajlamosító tényezők

- Empyema az orr melléküregeiben (*frontalis, maxillaris, ethmoidalis, sphenoidalis*) $\Rightarrow$ rhinogen AT; gennyes otitis media v. mastoiditis $\Rightarrow$ otogen AT
- Bronchiectasia
- Sepsis; septicus embolisatio infectiv endocarditis vegetatiojából

Morfológia

- Egygócú: rhinogen AT - a homloklebenyben; otogen AT - a halántéklebenyben v. a kisagyban
- Többgócú: ha sepsis v. septicus embolisatio okozza
- FM: gócos necrosis, helyén genny, köpenyszerűen agyvizenyő övezi; idősülés: ksz-es tok, kívülről reaktív gliosis

Szövődmények

- Agykamrába tör: pyocephalus internus
- Subarachnoidalis térbe tör: meningitis $\pm$ sinus sagittalis thrombosis
- Tértfoglalás + agyvizenyő $\Rightarrow$ beékelődés

Klinikum

- Láz
- $\uparrow$ koponyaűri nyomás, egyénenként változó gócos neurológiai tünetek
- Okozhat halált

VIRUSOS ENCEPHALITIS

Az agyi parenchyma fertőződése, általában a lágyagyhártya gyulladása is fennáll (meningoencephalitis)

A megnyilvánulás klinikai és patológiai spektruma széles

Általános morfológiai jellegzetességek

- Lymphocyták infiltrálják a vizenyős, kiszélesedett perivascularis tereket (ly-köpeny)
- A károsodott/elpusztult neuronokat microglia-sejtek övezik és takarítják el (neuronophagia és microglia nodulusok)
- A vírusok szelektíven fertőznek neuronokat (FM: virális zárványtestek), ill. az agy egy kitüntetett részét

Kullancs encephalitis

- A vírus gazdaszervezete az állatok, az ember a vírussal kullancs v. moszkító csípése révén fertőződik
- A betegség lehet járványos
- Morf.: diffus E., kiterjedten gócos necrosisok a szürke- és a fehérállományban
- Klinikum: görcsroham, zavartság, delirium, majd coma; okozhat halált

1-es típusú herpes simplex virus encephalitis

- A sporadikus E. gyakori oka; gyermekekben, fiatal felnőttekben jelentkezik
- A betegek 10%-nál korábban herpes labialis zajlott le
- Morf.: vérzéses-necrotizáló E., főként a **temporalis lebenyekben** és az orbita fölötti frontális lebenyrészekben; intranuclearis zárványtestek a neuronokban és a gliasejtekben
- Halálos lehet

Cytomegalovirus encephalitis

- AIDS-es betegek 15-20%-ában
- Morf.: periventricularis necrotizáló E., melyhez vérzéses ependymitis társul; „bagolyszem” zárványtest a neuronok, a gliasejtek, az endothelsejtek és az ependymasejtek magjában
- Halálos lehet

Varicella-zoster virus (herpes zoster)

- Bárányhimlő fertőzés után a vírus a n. trigeminus ganglionjában/dorsalis gyökben lappang, reaktiválódásakor a bőr fájdalmas hólyagosodása jön létre egy, a beidegzett dermatomának megfelelő területen (**övsömör**)
- Önmagától gyógyul, de okozhat állandósult fájdalommal járó post-herpeses neuralgia sy-t
- A VZV necrotizáló E.-t okozhat immunszuprimált egyénben

A veszettség (rabies), a HIV-1, a polyomavirus, és a poliovírus okozta encephalitis jellegzetességeit a virológia tárgyalja.

CRYPTOCOCCOSIS

- A *Cryptococcus neoformans* sarjadzó gombát a galambok ürüléke terjeszti; fertőződés: a kiszáradt ürülék porának a belélegzésével
- Immunhiányos egyénben opportunist fertőzőként jelentkezik
- Morf.: idült meningitis v. meningoencephalitis $\Rightarrow$ meningealis fibrosis $\Rightarrow$ hydrocephalus
- A kezeletlen esetek halálosak

AZ AGY TOXIKUS ÉS SZERZETT METABOLIKUS BETEGSÉGEI

Ide tartoznak:

8. Neuropatológia III.

- A B1-vitamin hiány és az alkohol-okozta károsodások
- A heroinfogyasztás patológiája
- Hypoglycaemia, hyperglycaemia
- Hepatikus encephalopathia

B1-VITAMIN (TIAMIN) HIÁNY

- Az aktív molekula a tiampirofoszfát (TTP): fenntartja az idegsejtek membránjainak az integritását és az ingerületátvitelt
- A tiaminhiány alkoholistákban alakul ki
- A tiaminhiány célszervei: az agy, a perifériás idegek, a szív

AZ ALKOHOLFOGYASZTÁS PATOLÓGIÁJA

Heveny mérgezés (ld. első félét)

Az idült toxicatio a B1-vitamin hiányállapottal együtt számos betegség oka:

- a) Wernicke-Korsakoff sy
- b) Kétoldali szimmetrikus polyneuropathia
- c) Agykéreg sorvadása
- d) Kisagyi vermis sorvadása: ataxia, bizonytalan járás, tremor és nystagmus
- e) Centralis pontin myelinolysis
- f) Magzati alkohol sy

Agy

Wernicke-Korsakoff sy

- Morf.: gócos vérzés és elhalás a corpora mamillaria-ban, a III. és a IV. agykamra körüli struktúrákban, melyhez neuronpusztulás és reaktív gliosis társul
- Klinikum: desorientatio térben és időben, a megjegyző emlékezés romlása, confabulatio (nem szándékos hazudozás)

Perifériás idegek

Kétoldali szimmetrikus polyneuropathia

- Morf.: a motoros és az érző idegekben a myelinhüvelyek degenerációja és az axonok körülírt pusztulása; károsodnak a reflexívek
- Klinikum: alsó végtagi tünetek: érzéketlenség, bizsergés a lábfejekben, az érzés fokozatos eltűnése, hyporeflexia, izomgyengeség

Szív

Dilatativ CMP

- Petyhüdt myocardium, mind a négy üreget magába vonó tágulat + a pitvarokban fali vérrög

Magzati alkohol sy: alkoholista nők újszülöttjénél jelentkezik

Jellemzők:

- Alacsony születési súly
- Lassú psychomotoros fejlődés
- ± A neuronok migrációs zavarai
- ± Microcephalia → szellemi visszamaradottság
- ± Szűk szemrések, maxilla hypoplasia
- ± Kamrai septumdefectus, stb.

A HEROINFOGYASZTÁS PATOLÓGIÁJA

- A legveszélyesebb kábítószer; ópiátszármazék, a KIR-hez kötődik
- **Túladagolás** ⇒ hirtelen halál vagy nyúltvelői légzőközpontbénulás, vagy halálos arrhythmia/szívmegállás, vagy hypersensitiv tüdővízenyő miatt
- **Rendszeres élvezése:**
 - Börelváltozások: a tűszúrások helyén hegesedés, venathrombosis, tályog, phlegmone, kifeléyesedés
 - Tücsérével átvitt fertőzések: AIDS, vírus-hepatitis, Staph. aureus-okozta infectív endocarditis a tricuspidalis billentyűn
 - Tüdő: granulomák, gyakran a beinjekciózott talkum kristályok („hígító” por) váltják ki; Staph. aureus-okozta infectív endocarditis a tricuspidalis billentyűn ⇒ septicus embolisatio ⇒ tüdőtályogok
 - Meningitis, az agy egyéb fertőzései
 - Idegek: peripheriás neuropathia
 - Vese: sec. focalis-segmentalis glomerulosclerosis

HYPOGLYCAEMIA

- Hatása az O₂ megvonás hatásához hasonlít, ui. a neuronok működéséhez O₂ és glükóz szükséges
- Az agykéreg nagy piramisjeit, a hippocampus piramisjeit és a Purkinje-sejtek károsodnak a leghamarabb
- Súlyos hypoglycaemiában az agy összes neuronja globálisan károsodik

HYPERGLYCAEMIA

- Nem kezelt cukorbetegségben, diabeteses ketoacidotikus comában (I-es típusú DM), nemketotikus hyperosmolaris comában (II-es típusú DM) áll fenn
- A beteg kiszárad, majd zavartság, végül coma alakul ki ⇒ kezeletlen esetben halál
- A folyadékpótlást fokozatosan kell végezni, mert az erőlyesen és gyorsan végzett infundálás súlyos agyvízenyőt gerjeszt

HEPATIKUS ENCEPHALOPATHIA

Előrehaladott cirrhosisban a májsejtműködés jelentősen ↓ + portocavalis söntök alakulnak ki ⇒ az agyat olyan anyagok érik (endogen intoxicatio), melyek normálisan a májban metabolizálódnak

8. Neuropatológia III.

- **Morf.:**
 - Májelégtelenség jelei: icterus, vérzések, stb.
 - Idült encephalopathia: astrocytosis a szürkeállományban és a törzsdúcokban
- **Klinikum:** A viselkedés finom változása $\Rightarrow$ zavartság $\Rightarrow$ coma $\Rightarrow$ halál

Gyilkos galóca mérgezésben heveny encephalopathia: diffus oedema $\pm$ beékelődés

VELESZÜLETETT RENDELLENESSÉGEK

Csoportosításuk

- Velőcső defektusok (gyakoriak)
- Előagyi rendellenességek
- Fossa posterior anomáliák

VELŐCSŐ DEFEKTUSOK

- Az embrióban elmarad a velőcső záródása, a defektus kialakulhat cranialisán, ill. spinalisan
- Dg.: a magzat UH vizsgálata igazolja a defektust $\Rightarrow$ ha súlyos: a terhesség megszakítása

Cranialis defektusok

1) Anencephalia

- A calvaria és az agyféltekék hiányzanak
- A koponya alapon érdús granulációs szövet (area cerebrovasculosa)
- Halálos

2) Encephalocele

- Koponyadefektuson keresztül kóros agyszövet türemkedik elő
- A defektus a fossa posteriorban vagy occipitalisan van
- Halálos

Spinalis defektusok: jobbra lumbosacralisak

1) Rachischisis (spina bifida)

- A csigolyaív hiányzik, a gv és a meninxek eltérés nélküliek
- Többnyire tünetmentes

2) Meningocele, ill. myelomeningocele:

- A hiányzó csigolyaíveken keresztül meningealis zsák, vagy meninx és gv türemkedik elő
- Klinikum: lábakban motoros és érző zavar; vastagbél és hólyag incontinentia
- Halál: bacterialis meningitis

ELŐAGYI RENDELLENESSÉGEK

Microencephalia

- Kórosan kicsi agytömeg
- Chromosoma eltéréseknél, foetalis alcohol sy-ban, in utero szerzett HIV-fertőzésben

Holoprosencephalia

- A nagyagyféltekék a középvonalban nem teljesen válnak el egymástól
- 13-as trisómiában (Patau sy), foetalis alcohol sy-ban

Corpus callosum agenesis

- Mentálisan retardáltakban fordul elő

FOSSA POSTERIOR ANOMÁLIÁK

- Arnold-Chiari malformatio
- Dandy-Walker malformatio
- Összetett rendellenességek; a kisagyat, az agytörzset és a gv-t érintik, hydrocephalus-szal járnak; halálosak

PERINATALIS AGYKÁROSODÁS

- Az idegrendszeri károsodás gyakori oka, szülés közben vagy napokkal utána keletkezik
- 3 manifestatio

1) Subependymalis vérzés

- IRDS-ben szenvedő koraszülöttnél az ependyma alatt a n. caudatusban és a thalamusban vérömleny
- Szövődmény: **haemocephalus** $\Rightarrow$ halál; a túlélőkben a vérzés szervül $\Rightarrow$ obstructiv hydrocephalus

2) A fehérállomány necrosis

- **Periventricularis leukomalacia** alakulhat ki IRDS-hez, shockhoz, sepsishez, cong. vitiumhoz társuló hypoxiában $\Rightarrow$ cysticus laesiók mindkét hemisphaerium-ban: **multicysticus encephalopathia**

3) A szürkeállomány károsodása

- Létrejöhet hypoxiában, fertőzéshez társultan $\Rightarrow$ neuronpusztulás $\Rightarrow$ gliosis: mozgáskiesés és egyéb idegrendszeri deficit tünetek (**cerebralis bénulás**)