

A legfontosabb és leggyakoribb idegrendszeri betegségek biológiai alapjai

Neurológiai betegségek

Olyan strukturális elváltozás áll a háttérben amit patológiailag igazolni lehet

Az egyre fejlettebb diagnosztikai technikák miatt folyamatosan bővül azoknak az idegrendszeri elváltozásoknak a köre, ahol patológiás különbség detektálható.

Tipikusan ide tartoznak:

- az idegrendszer fejlődési zavarai (velőcső záródás zavarai, idegsejtek migrációjának zavara)
- gyulladásos betegségek,
- az idegrendszeri sérülések következményei,
- mozgászavarok (Parkinson-kór, remegés),
- a gerinc és a gerincvelő betegségei (derékfájás, porckorongsérv, lumbago , ischias),
- agyi érellátási zavarok (stroke, agyi infarktus), demencia (elbutulás),
- eszméletvesztéses rosszullétek,
- epilepszia,
- fájdalom betegségek (fejfájás, idegzsába),
- az idegrostok és az izmok betegségei,
- Sclerosis multiplex,
- anyagcsere betegségek neurológiai szövődményei (cukorbetegség - neuropátia).

Pszichiátriai kórképek:

A psziché betegségei. Újabb diagnosztikai módszerek egyre gyakrabban tárják fel a mögötte álló biológiai okokat. Hátterében állhat agyi anyagcserezavar, egyes területek kóros alul vagy felülműködése, területek közötti kapcsolat zavara.

Leggyakoribbak:

Skizofrénia

Depresszió

Autizmus - spektrum betegség

Bipólus betegség

Pánikbetegség

Fóbiák

Kényszerbetegségek

Függőségek

Alvászavarok

Idegrendszeri problémákat okozó elváltozások:

Morfometriai elváltozások

Idegrendszer morfometriai elváltozásai kísérik a neurológiai és a pszichiátriai betegségeket is.

Insula: érzelmi reakciók, motoros funkciók is kötődnek hozzá, neurológiai és pszichiátriai betegségeknél is gyakori, hogy csökken a mérete

Elülső cingulum: pszichiátriai betegségeknél általában csökken a mérete

Idegi kommunikáció zavara

Több betegség háttérében áll az idegi kommunikáció megváltozása:

nem jön létre kommunikáció,

nem jó az időzítés, vagy zajos a kommunikáció,

kommunikáció nem szakad meg időben.

Érintett betegségek: Parkinson kór, autizmus, depresszió skizofrénia, szorongás

Legtöbbször a különböző típusú oszcillációk rendellenesek.

Túl könnyen alakul ki az oszcilláció, hiperszinkronizáció

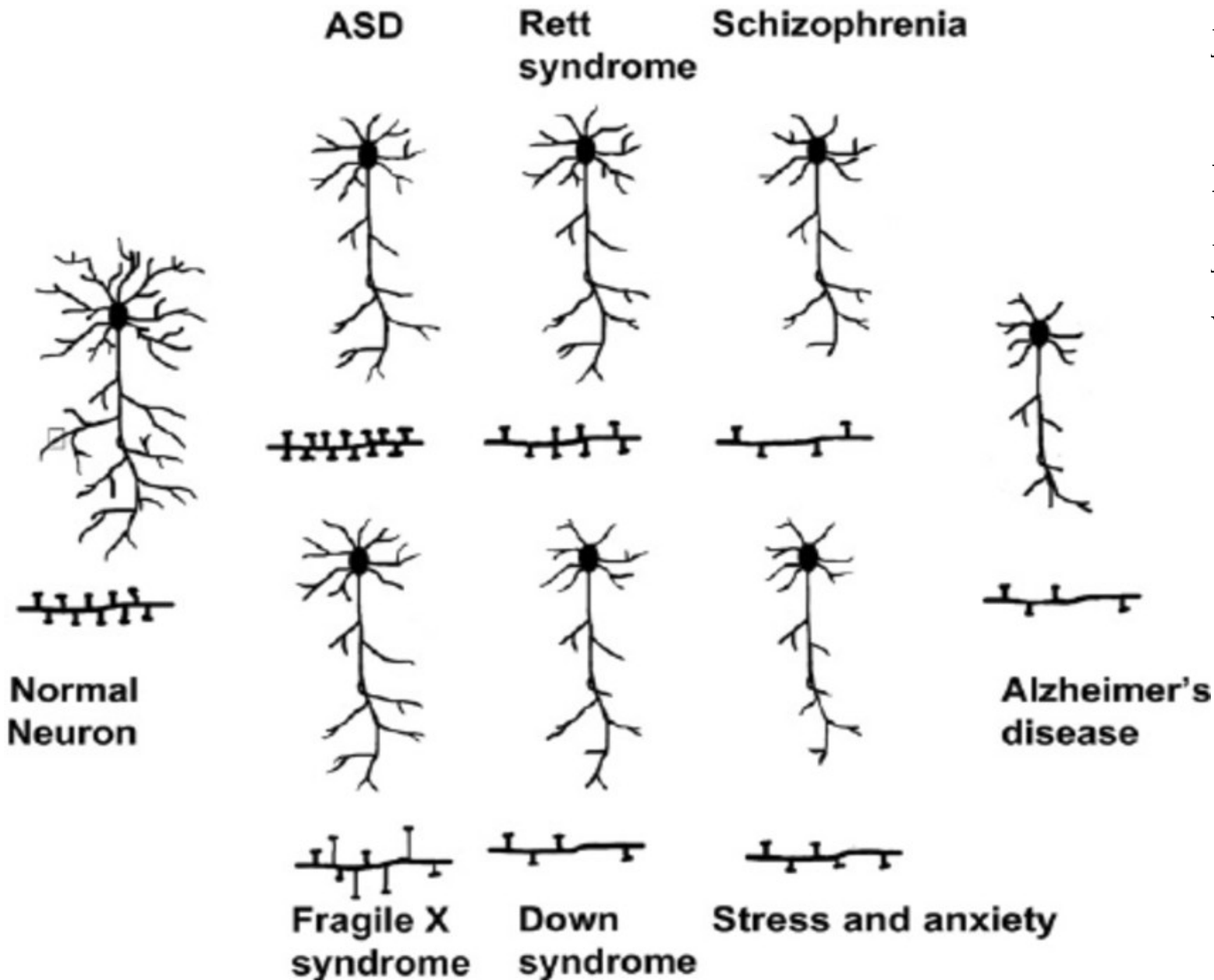
Túlságosan zajos a rendszer és nehezen alakul ki a szükséges szinkron aktivitás

Voytek, B, Knight RT Dynamic Network Communication as a Unifying Neural Basis for Cognition, Development, Aging, and Disease. [Biological Psychiatry](#) 77(12):1089-1097 <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.04.016>

Denrittuske szám és dendritikus morfológia változása különböző mentális retardációval

járó kórképekben

Nem egyedüli jellemző, de jelen van.



Autizmus-spektrum betegség (ASD): kevesebb dendritelágazás a hippocampus CA1 és CA4 régióiban. Dendrittüskék száma megnő kontrollhoz képest.

Rett szindróma: többségében lányokat érintő, X kromoszómához kötött, összetett központi idegrendszeri fejlődési rendellenesség.

Bazális dendritek csökkent elágazása motoros kéregben és szubikulumban, prefrontális kéregben pedig apikális és bazális dendritek redukciója is.

Skizofrénia: Dendrittüskék és dendrit elágazások száma is csökken.

Alzheimer-kór (AD): Totál dendrit hossz (apikális és bazális dendriteknél egyaránt) redukciója hippocampusban.

Törékeny X szindróma (FXS): sok hosszú, vékony dendrittüske.

Down szindróma (DS): kevesebb dendritág és dendrittüske felnőtt korban, gyermekkorban nagyszámú hosszú vékony dendrittüske.

Stressz, szorongás: Hippocampus CA3-ban csökkent dendritfa és dendrittüske szám

Kulkarni és Firestein Molecular and Cellular Neuroscience 50(1):10-20 · March 2012

Down szindróma:

Okai /öröklődése:

Leggyakoribb típusa, nem örökletes, a petesejt kialakulásakor a kromoszómák szétválása nem történik meg tökéletesen és az egyik petesejtben 2 kópia lesz a 21. kromoszómából.

Valószínűsége az anya életkorával nő.

Transzlokációs Down szindróma: a szülőben a

21. kromoszóma hosszabb karja kiegyensúlyozottan transzlokálódik egy másik kromoszómára, szülő emiatt tünetmentes, de ivarsejtjeibe kerülhet a 21. kromoszóma hosszú karjából (Hsa21) 2 példány (és egy másik kromoszómakarból pedig nincs egy sem).

Mozaikos Down szindróma: Nem az ivarsejtben hanem a korai magzatkorban történik a sejtosztódási zavar. Sejteknek csak egy részében van extra 21. kromoszóma



Jellemezői:

Enyhe vagy közepes intellektuális deficit, Alzheimer kór korai kialakulása

Külső jellemzők:

Lapos arc, ferde külső szemzug, egymástól távolabb ülő szemek, a szemek sarkában található ún. mongolredő, benyomott orrgyök, elálló fülek, barázdált nyelv, egyenes haj, rövid végtagok, alacsony növés, tenyéren áthaladó keresztvonal (négyujjas redő), a nagylábujj és a mellette lévő ujj közötti rés nagyobb

Szervi elváltozások:

Eltérések a csontfelépítésben, kötőszövetek és támasztószövetek, izmok gyengesége, pajzsmirigy-működési zavarok, szívhibák, gyomor- és bélrendszeri panaszok, szem- és látási problémák, fül- és hallási problémák, vérképző rendszer zavarai

Szervi elváltozások és külső jellemzők Down szindrómásoknál fokozottan előfordulnak, de nincs olyan ami feltétlenül megjelenik, illetve bármelyik Down szindrómától függetlenül is lehet.

Biológiai alapok:

Hsa21 gének megnövekedett expressziója játszik szerepet.

Hsa21 gének mellett nem Hsa21 gének termékeinek mennyisége is megnő, mivel a fehérje kódoló gének mellett 20 transzkripciós faktort kódoló gén is található a Hsa21-en.

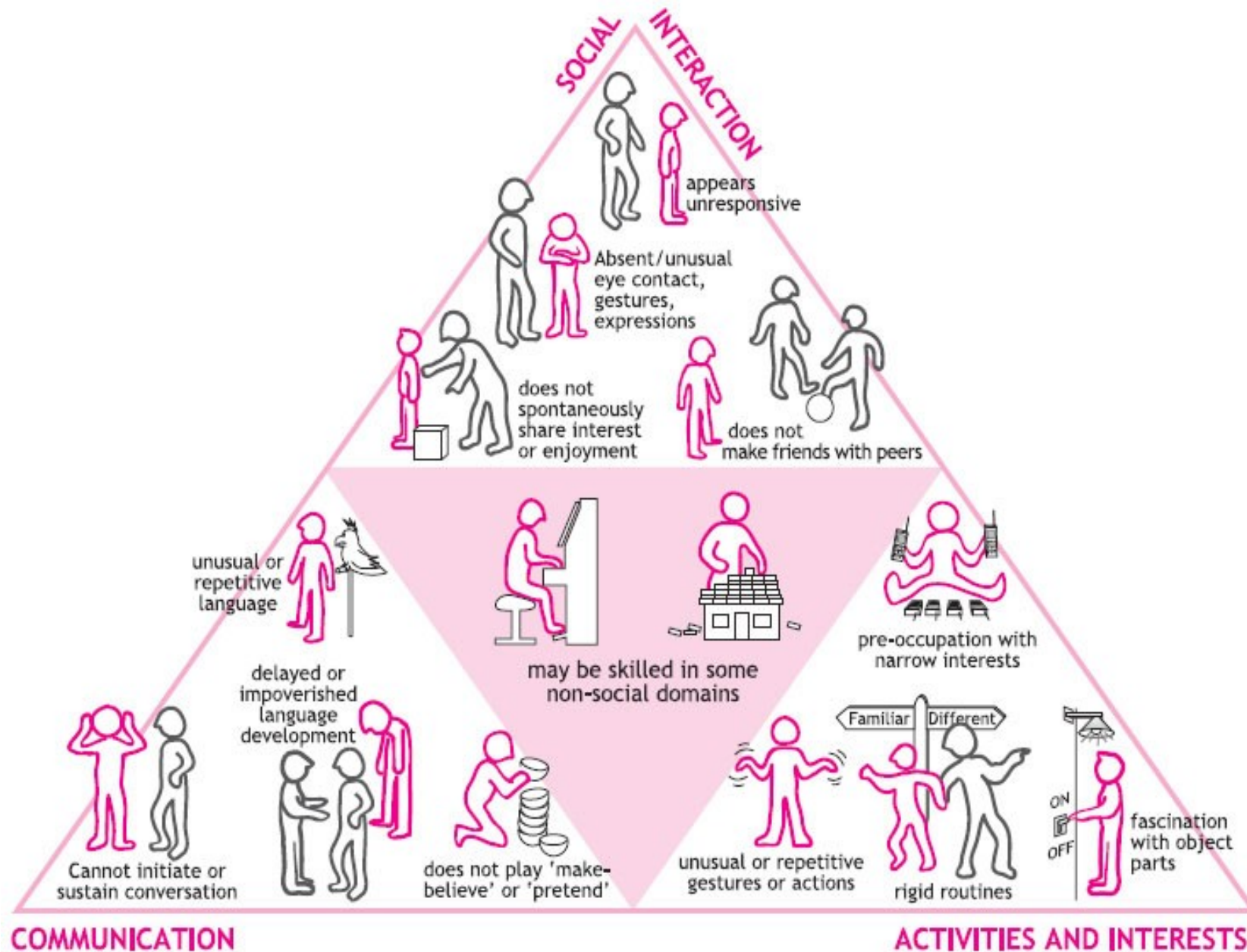
A Hsa21 gének expressziója időben változó, a Hsa21 transzkripciós faktorok célgénjeinek expressziója is időben változik. Emiatt egyrészt a tünetek megjelenése, egyes elváltozások mértéke egyénenként variál, másrészt nehéz a farmakoterápiai kezelése.

Korai fejlesztő programok és az egyéb szervi elváltozások kezelése kiemelten fontos.

Down kór neuroanatómiája:

- Kisebb agytérfogat.
- Kisagy mérete erőteljesen csökken, normálisnál kisebb a kisagy/nagyagy aránya
- Kéreg alatti szürkeállomány viszont arányaiban nagyobb Down szindrómásoknál, mint normálisan
- A félteki asszimmetria normális

Autizmus spektrum betegség



Általános jellemzők:

- Atipikus szociális viselkedés

szociális izoláció

szociális interakciót igényli, de nehezen tud közeledni és kapcsolatot kiépíteni

- Verbális és non-verbális kommunikáció zavara

késői beszédfejlődés (50%)

- Beszűkült és (sokszor nem tipikus) érdeklődés és repetitív viselkedés

Egyes területeken a tünetek mértéke és a probléma jellege egyénenként más-más jellegű lehet.

Mentális retardáció, kognitív károsodás (<50%)

Biológiai alapok:

Genetikailag egyik leginkább meghatározott probléma.

Háttérben álló gének és kópia variációk a neuronális migrációhoz szinaptogenezishez kapcsolódnak (cadherin10, semophorin 5A).

Autizmus a magasabb idegrendszeri tevékenységek kialakításáért felelős asszociációs áreák kapcsolatainak zavara.

Vizsgálata nehéz, állatmodellek felhasználása korlátozott:

- Magasabb rendű asszociációs áreáknak nincs megfelelője sok állatcsoportban
- Szociális viselkedés megváltozásáért állatcsoportonként más-más gének felelőse
- Környezeti hatások - gének interakciója állatcsoportonként eltérő

Will asocial ants help us to understand and develop treatments for the autisms?

Autizmus Spektrum Zavar (ASD) parvalbumin hipotézise:

Parvalbumin (PV): Ca^{2+} kötő fehérje, a kosársejtekben és a kandelláber sejtekben található. Mindkettő gátló interneuron típus, a proximális dendriten illetve az axon iniciális szegmensen végződnek, és a piramissejt tüzelését tudják időzíteni. Kortikális ritmusok szervezésében fontosak, figyelem, szenzoros információ feldolgozásában fontosak.

ASD-ben a PV sejtek száma csökken, PV mRNS szint csökken, PV neuronok aktivitása nem megfelelő, állatkísérletekben a PV hiány autizmushoz hasonló tüneteket okoz.

A PV hiányra a gátló neuronok mitokondrium térfogat és dendritelágazások növekedésével reagálnak. Oxidatív stresszre érzékenyebb.

Figyelemhiányos hiperaktivitás-zavar (ADHD attention deficit hyperactivity disorder)

Vezető tünete a figyelemzavar,
kísérő tünetei a hiperaktivitás,
feledékenység és a gyenge
impulzuskontroll

Egyik leggyakoribb (3-7%)
gyermekkorai neuropszichiátriai
betegség.



Biológiai alapok:

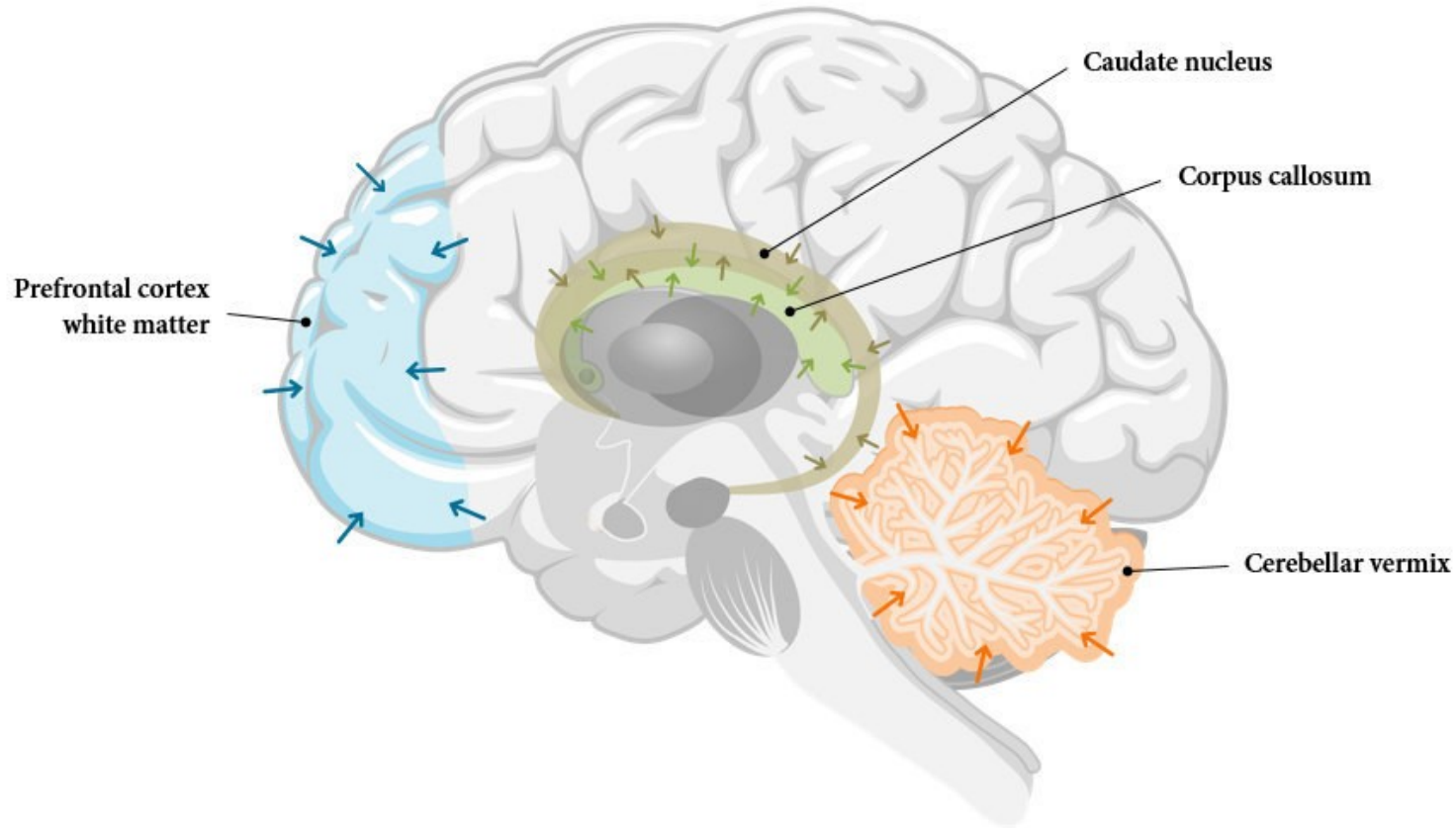
Fronto-striatális kör funkcionális zavara (a dopamin receptorok mennyisége csökken, jutalmazó áréához tartozó ventrál striátum (nucleus accumbens) kisebb)

Cerebrum és cerebellum térfogata is csökken

Cerebellum és basális ganglionok struktúrája/funkciója megváltozik

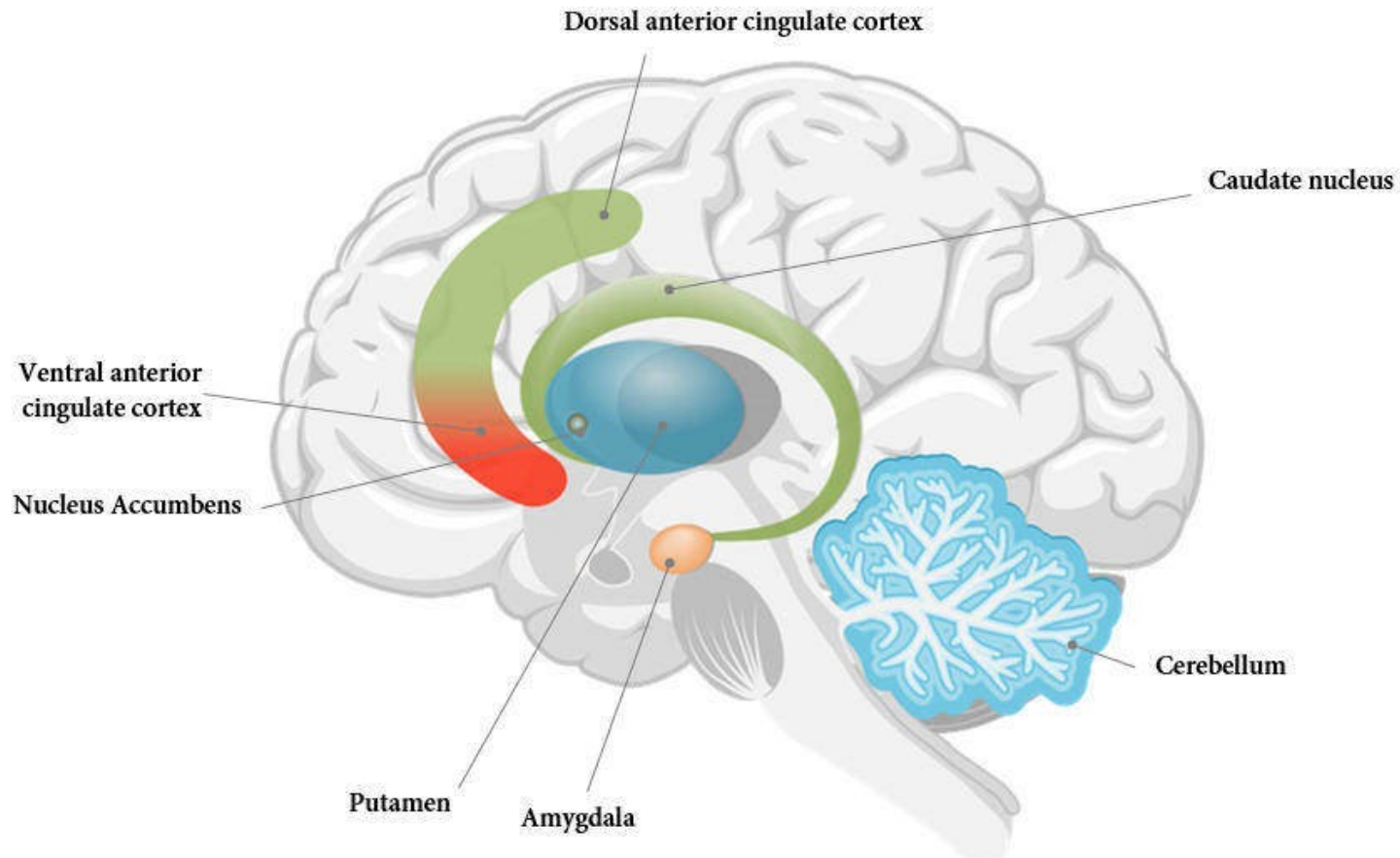
Fehérállomány is változik a frontális kéregben és a cerebellumban.

Kognitív feladatok sokkal diffúzabb agyi aktivitást váltanak ki ADHD-s gyerekekben mint normális társaikban. Frontális kérgi aktivitás csökken.



**Reduction in caudate nucleus, prefrontal cortex white matter,
corpus callosum and cerebellar vermis**

Frontostriatal Circuit



- The ventral anterior cingulate cortex and the dorsal anterior cingulate cortex control affective and cognitive components of executive control. Along with the putamen, nucleus accumbens and caudate nucleus they form the frontostriatal circuit.
- In ADHD there are abnormalities in the frontostriatal circuits which extend to the amygdala and cerebellum

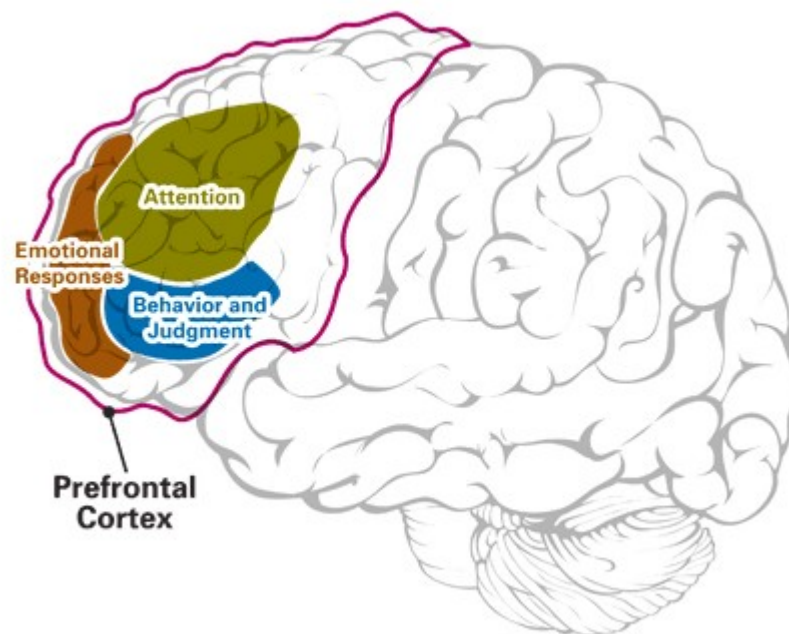
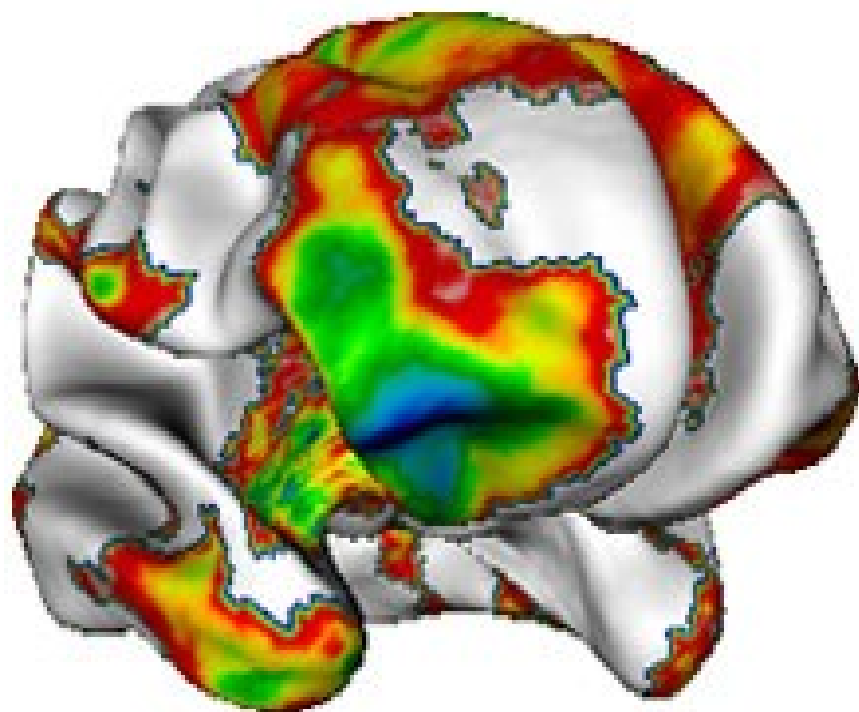
Tünetek:

Figyelemhiány sokféle kognitív funkció sérülését eredményezi:

problémamegoldás, tervezés, orientáció, kognitív flexibilitás, figyelem fenntartása, önkontroll, munkamemória

Nem képesek felismerni és előre látni a tetteik következményeit.

Motoros problémák: csúnya kézírás, rossz szenzomotoros koordináció, esetlenség, motoros fejlődésben lemaradás



ADHD kialakításában találtak egy génmutációt ami az idegrendszer fejlődésének kezdeti szakaszában szokatlanul vékony kérget eredményez a figyelemmel kapcsolatos területeken. A kéreg vastagságbeli különbsége idővel eltűnik. Az ábra a normálistól eltérő vastagságú területeket mutatja, piros területek a legnagyobb kék a legkisebb eltérést mutató területek

Epilepszia

Háttérben az agy neurokémiai, kórélettani és anatómiai elváltozásai állnak.

A különböző epilepsziás tünet együttesek közös jellemzője az epileptiform aktivitást mutató elektroencefalogram (EEG), valamint a visszatérő, többé-kevésbé azonos formában zajló, hirtelen kezdődő és múló rohamok.

A rohamok háttérben nagyszámú idegsejt kórosan túlfokozott és időlegesen szinkronizált aktivációja áll. Serkentés, gátlás egyensúlya megbomlik. Sokszor gátló neuronok pusztulásával kezdődnek a tünetek.

Egyetlen roham nem feltétlenül jelent epilepsziát, fertőzés, láz, alkoholizmus, alkohol, drog-elvonás is kiválthatja.

Az emberi agynak törzsfejlődés során kialakult tulajdonsága, hogy bizonyos behatásokra epilepsziás rohammal reagál. Epilepszia betegségről (köznapi nyelvben epilepsziáról) akkor beszélünk, ha a betegnek két vagy több alkalommal, provokáló hatások nélkül jelentkezett epilepsziás rohama.

Formái:

Generalizált:

az epileptikus működés szimmetrikusan mindkét félteke területeire kiterjed, a generalizált

rohamok mindegyik

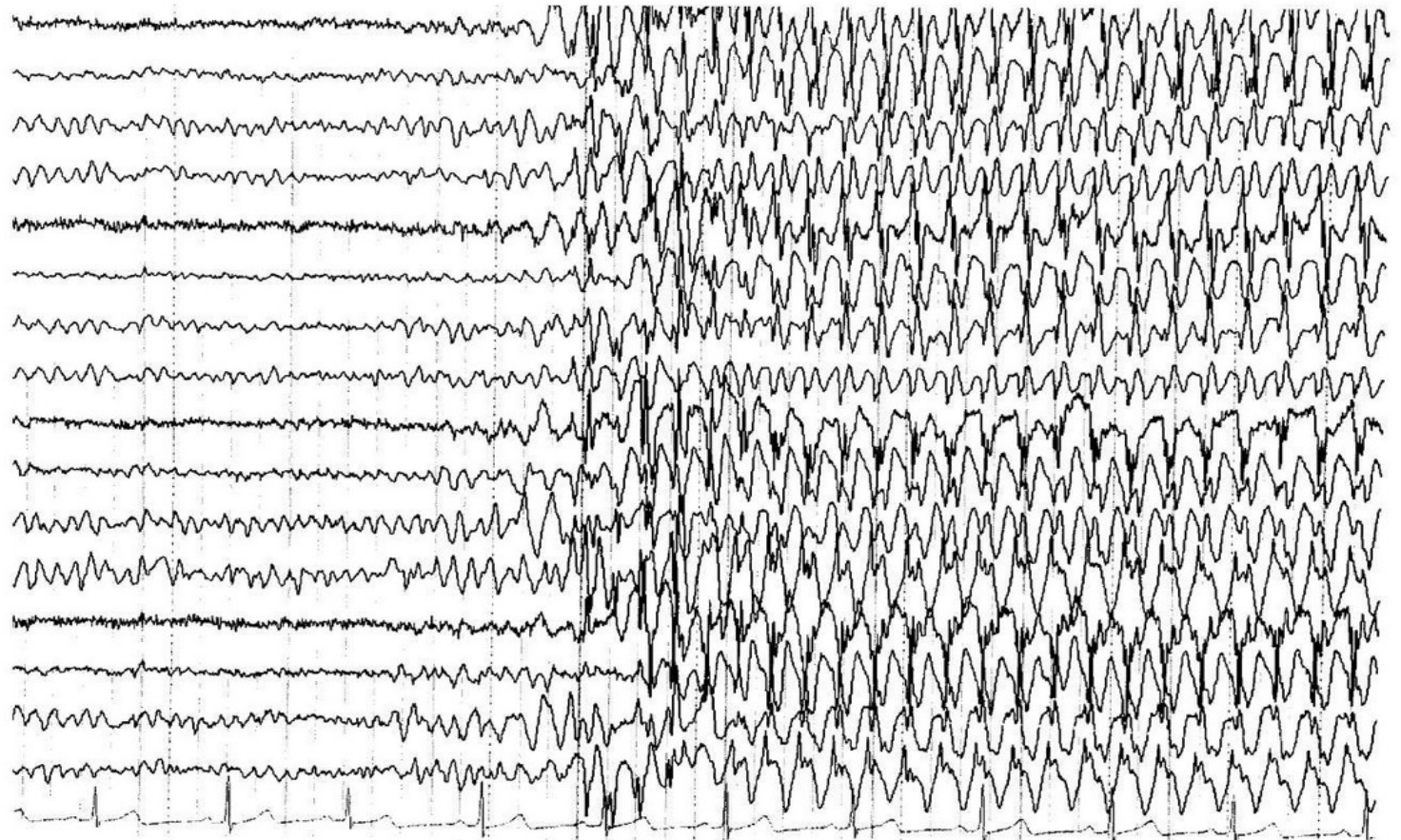
típusa öntudatvesz-

téssel jár.

gyermekkori

abszensz epilepszia

3Hz-es SPW aktivitás



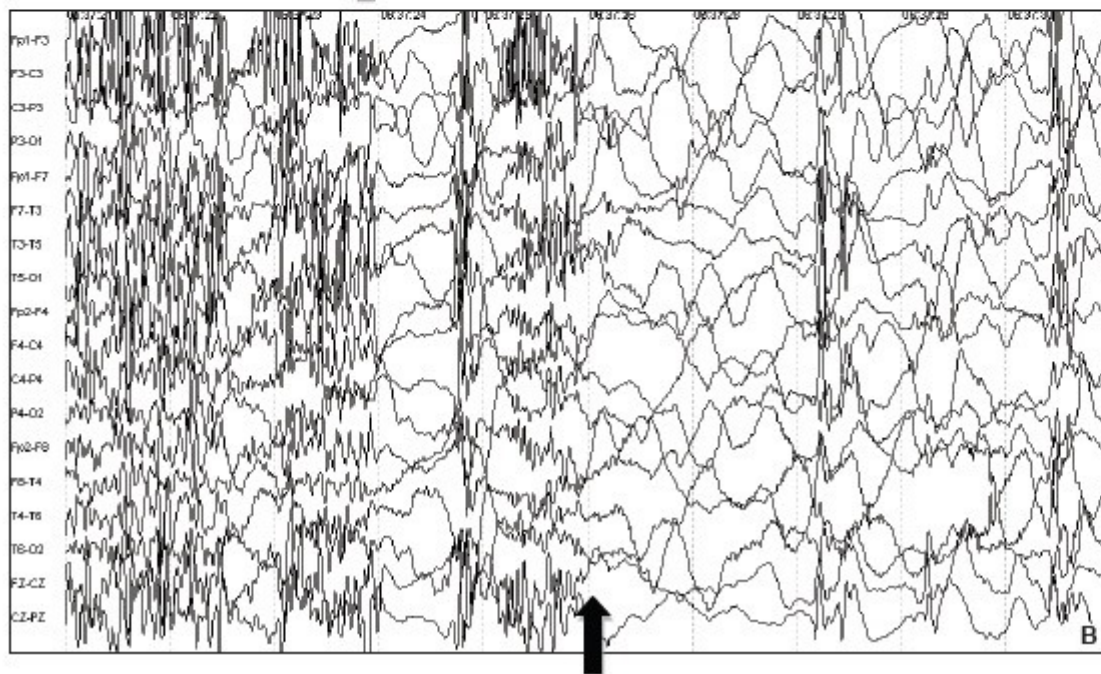
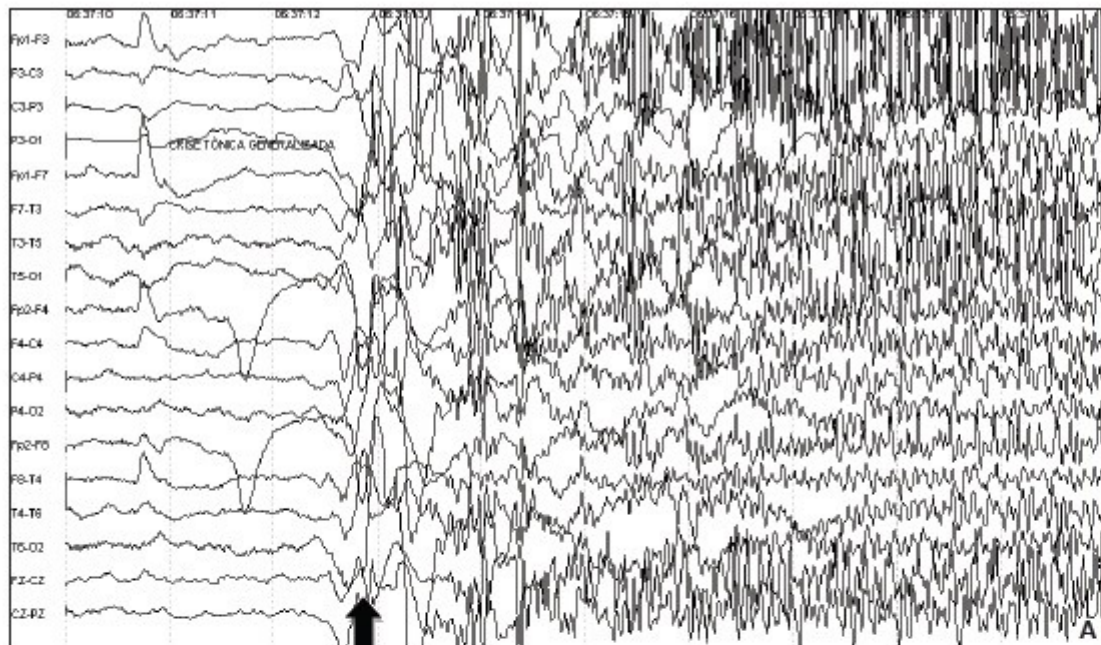
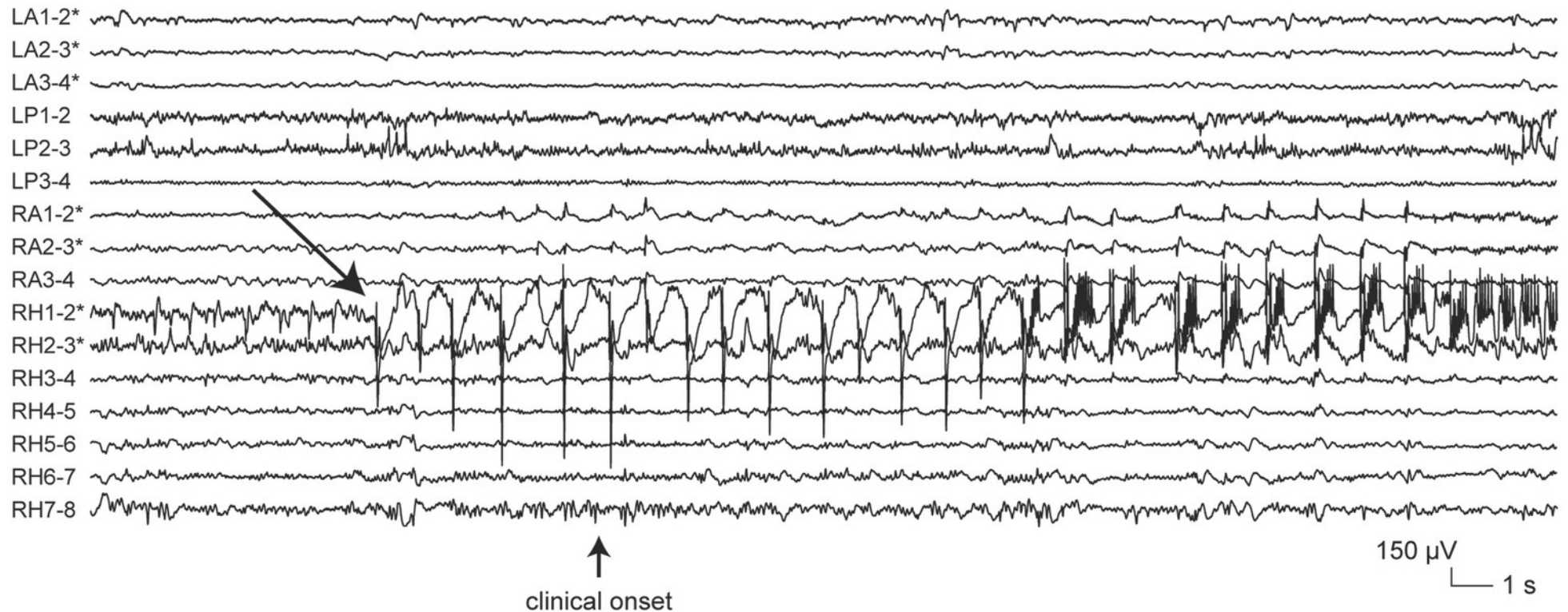
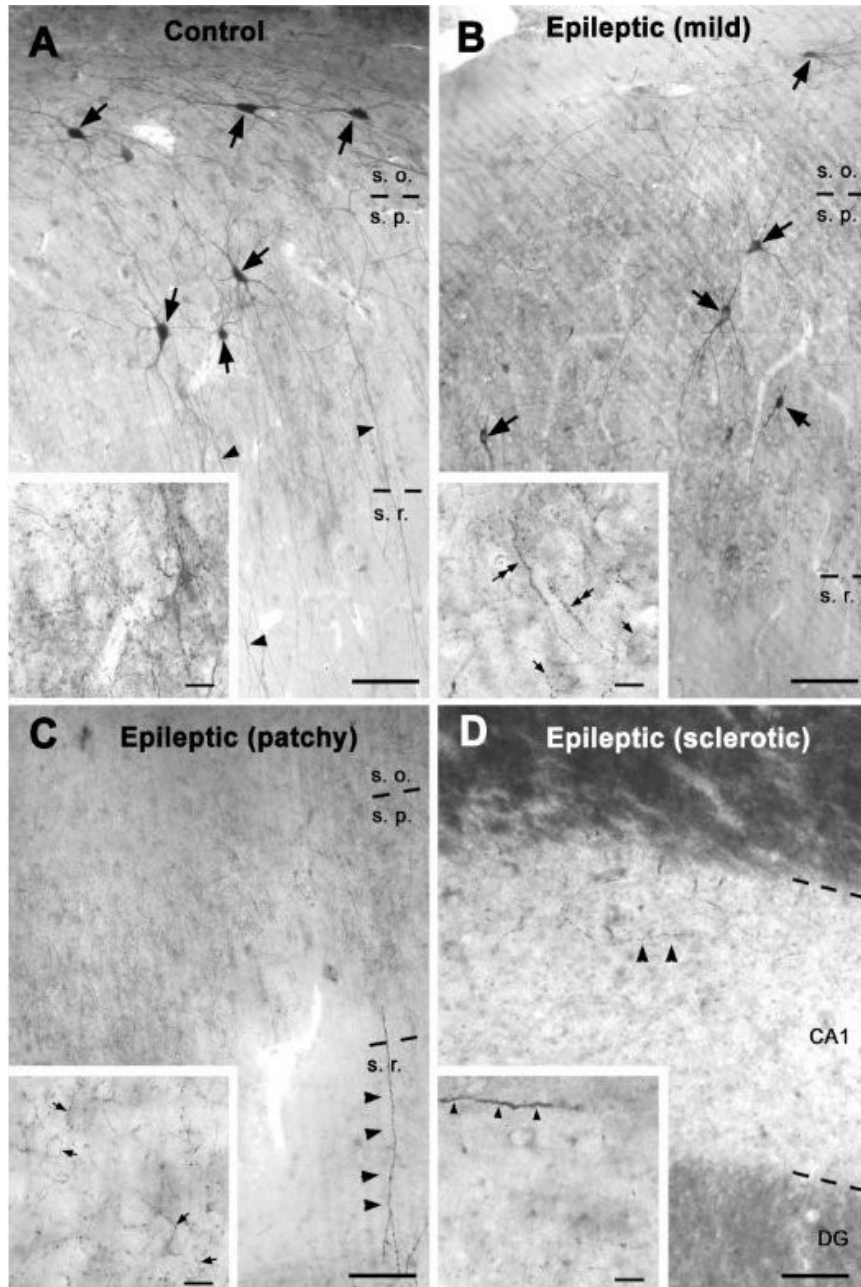


Figure 3. Nine year-old patient with Lennox-Gastaut Syndrome. EEG during a generalized tonic seizure. Ictal tracing of epileptic recruiting rhythm (A), followed by diffuse post-ictal slowing (B). Arrow shows the beginning of the ictal rhythm in A and the end of seizure in B.

Fokális:

az epileptikus működés csak az egyik agyféltekében jelenik meg, és konkrét, kisebb agyterületek működnek epileptikus fókusz(ok)ként. A komplex parciális rohamok járnak csak eszméletvesztéssel.





Biológiai háttér:

Szelektív sejtpusztulás. Neuron hálózat egyes elemei kiesnek.

Képen az egyik gátlósejt típus eltűnése látható.

A) Kontroll agyban nyilak jelzik a sejteket és nyílhegyek az axonjaikat.

B) Kevéssé epileptikus hippocampusban még láthatóak a sejtek, de számuk csökken dendritjeik redukálódnak.

C) Az epileptikus elváltozás súlyosságával párhuzamosan a sejtek fokozatosan eltűnnek, néhány axon még megmarad.

D) Súlyos esetben már axonokat is alig találunk.

Kezelés:

Gyógyszeres kezeléssel rohammentes állapot általában elérhető.

Tüneti kezelés.

Ha lehet monoterápiát alkalmaznak a mellékhatások minimalizálása érdekében.

Az antiepileptikumok a rohamokra jellemző krónikus izgalmi állapot kialakulását akadályozzák meg vagy azzal, hogy csökkentik az aberráns sejtek ingerelhetőségét vagy fokozzák a gátló hatásokat.

Skizofrénia

A skizofrénia görög eredetű szó, mely fordításban „hasadt elme”-t jelent. A skizofrén beteg képtelen összhangot teremteni az érzelmei, gondolatai és tettei között, nem az elme, hanem inkább a mentális funkciók széteséséről vagy „hasadásáról” lehet beszélni.

A skizofrénia betegségnek nincs olyan tünete, amely egyértelműen kizárná vagy bebizonyítaná a betegség fennállását, ezért csakis tünet együttesek jelenlétével lehet a diagnózist felállítani. Bármelyik skizofréniajára jellemző tünet előfordulhat más betegségek tüneteiként is.

A skizofréniasok számára nehézséget jelent a mindennapi élet alapvető tevékenységeinek elvégzése.

Gondot jelent az összpontosítás problémamegoldás. Figyelme beszűkül, lehetetlen érzelmi kapcsolatot kialakítani vele, közönyös.

Nem csak mások iránt mutat érdektelenséget, hanem önmaga iránt is. A saját állapotának súlyosságát nem érzékeli.

Hallucinációk: inger nélkül keletkezett hamis észlelések A betegek 70%-a észlel auditoros, 25%-a vizuális hallucinációkat.

Téveszmék: általában az én-re vonatkozó, megingathatatlan téves gondolatok. Nem tud elvonatkoztatni saját magától, mindennek üzenete van a számára. (lehetnek üldöztetési, vonatkoztatási téveszmék, kóros szervézés, vallásos; nagyzásos; bűnösségi; hipochondriás

Szuicid gondolatok: A betegek jelentős hányadát életük legtevékenyebb időszakában sújtja a skizofrénia, és sajnos a betegség megakadályozza őket álmaik, céljaik megvalósításában. Ennek következtében sokszor összetörtnek és öngyilkossággal próbálkoznak. A másik tényező amely öngyilkossághoz vezethet a folyamatos kezelés, a gyógyulásba vetett hit elvesztése, depresszív tünetek megléte.

A magasabb iskolai végzettséggel rendelkező betegek közt gyakoribbak az öngyilkos gondolatok a reményvesztettség és a dezintegrációtól való félelem miatt.

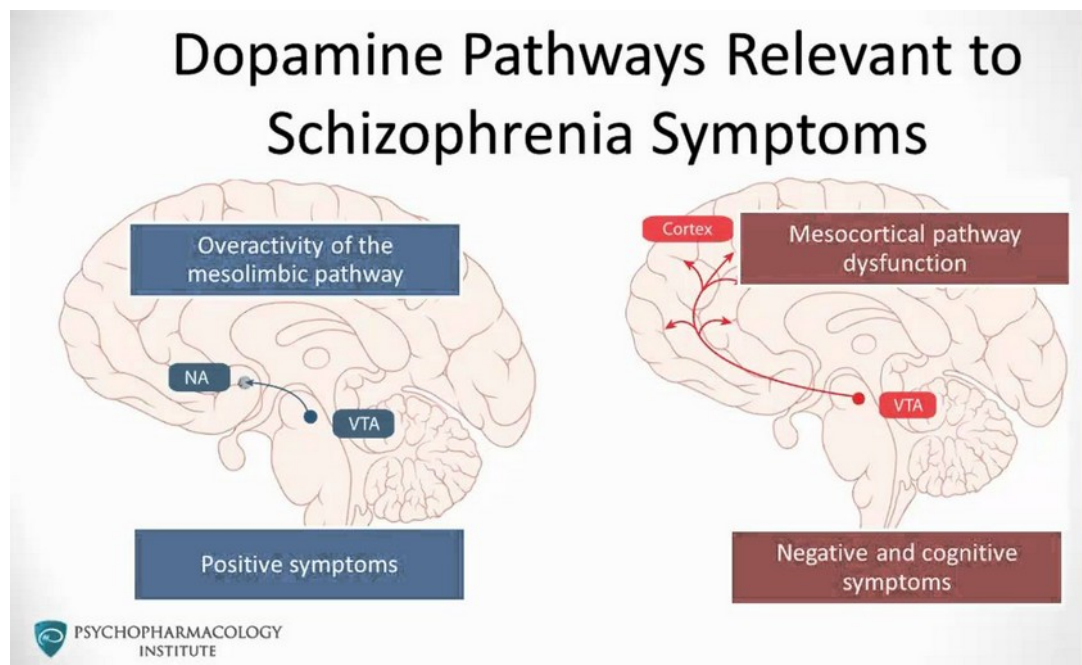
Kóros magatartási megnyilvánulásait környezete „bizarr”, „furcsa”, „zavart” jelzőkkel illetheti. Súlyosabb esetekben az alapvető biológiai szükségleteiket nem elégítik ki (pl. alvás, evés), ugyanis gondolataik annyira hatalmukba kerítik őket, hogy egyszerűen megfeledkeznek róluk, így támogatásra van szükségük a mindennapokhoz.

Ha nincs megfelelő családi háttere a betegnek, akkor a társadalom perifériájára sodródik. Az elmúlt évtizedben számos országban több pszichiátriai intézetet zártak be, a megmaradtakban pedig csökkentették az elhelyezhető betegek számát. Ennek köszönhetően a hajléktalanok körében megnőtt a pszichiátriai betegek száma. Mára a hajléktalanok és nyomorban élők jelentős része skizofréniában szenved.

Biológiai alapok:

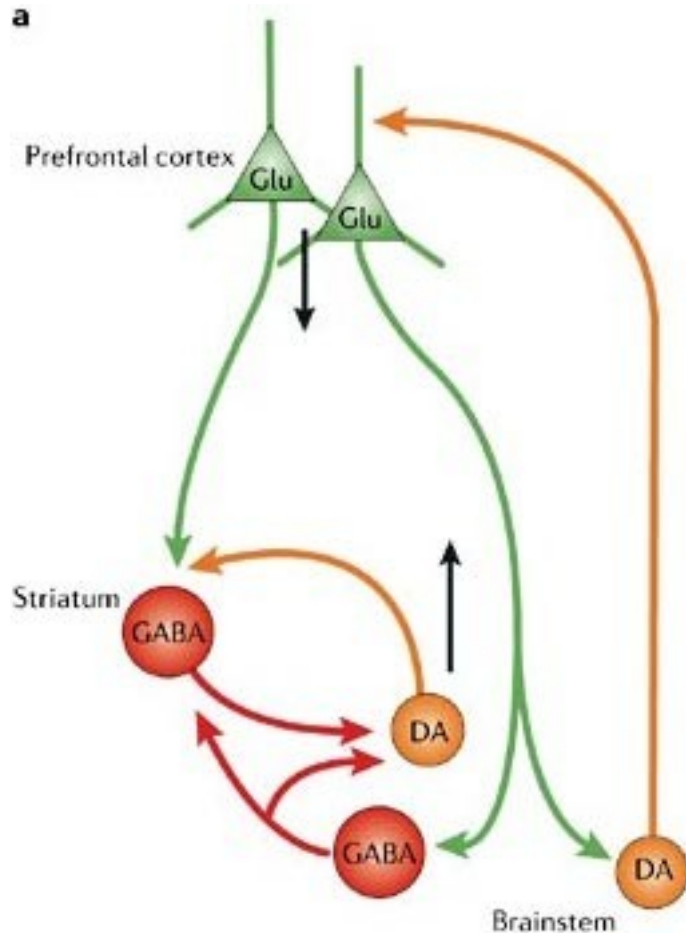
Dopamin elmélet:

A ventrális tegmentális terület (VTA) dopaminerg neuronjainak működése megváltozik a fázikus felszabadulás (kisülés sorozatok kialakulása) nő meg, ezzel a mesolimbikus dopaminerg felszabadulás fokozódik. A prefrontális kéregbe érkező dopaminerg tónus viszont csökken.



A skizofrénia pozitív tüneteit a VTA-ból nucleus accumbensbe (NA) vetítő mesolimbicus pálya túlműködése váltja ki (bal oldal). A negatív és a kognitív tünetekért pedig a VTA-ból a prefrontális és egyéb kortikális területekre menő mezokortikális pálya funkciójavara felelős (jobb oldal).

Glutaminsav elmélet: glutamáterg deficit a kéregben az elsődleges esemény, amely dopaminerg hipoaktivitáshoz vezet a mezokortikális rendszerben és hiperaktivitáshoz a mezolimbikus rendszerben

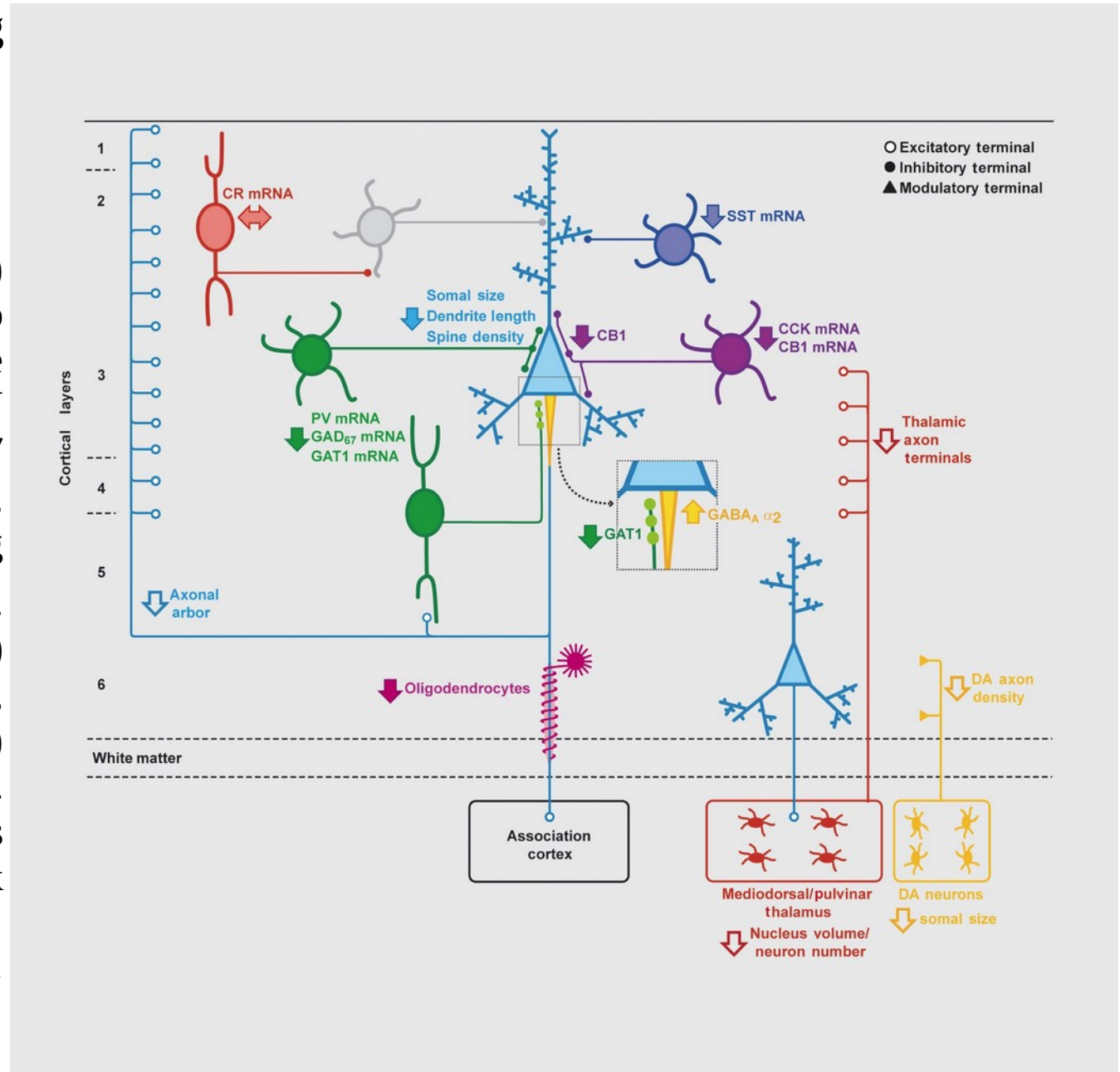


Prefrontális cortex középagy és agytörzs kapcsolatai.

A prefrontális kéreg közvetve és közvetlenül is beidegzi a középagyai dopaminerg magokat, amelyekből topografikusan szervezett pálya indul vissza a prefrontális kéregbe.

Prefrontális kéreg neuron-hálózatának átalakulása skizofréniában.

Piramis sejtek (világos-kék) sejttestje kisebb, kevesebb bazális dendrit, dendrit-tüske és axonális elágazás van. PV inter-neuronokban PV, GAD67 és GAT1 csökken (zöld), GABA_A receptor α_2 alegység mennyisége nő (sárga). Szomatostatin (SST), kolecisztokinin (CCK), kannabis1 receptor (CB1R) mRNS szint csökken. Dopaminerg és talamokortikális axonok száma csökken. Levis és Sweet. *J Clin Invest.* 2009; 119:706-716.



Droghasználat és skizofrénia

A hallucinogén szerek pl. LSD, vagy kannabisz-származékok használata előbbre hozhatja a már lappangó betegség kezdetét, valamint a kábítószer-használat során növekvő dózis a pszichotikus tünetek megjelenésének valószínűségét növeli.

A fiatal felnőttek és serdülők droghasználatára különösen problémás, 50% marihuána fogyasztó a NIDA (National Institute on Drug Abuse) szerint és egyre több kutatás bizonyítja, hogy a rendszeres kannabisz-fogyasztók körében később nagy valószínűséggel alakul ki tartós pszichotikus állapot.

A skizofrénában szenvedő betegek körében a marihuána a leggyakrabban használt kábítószer. (Önmedikáció??)

Depresszió

Deprimált hangulat

Energia hiány

Produktivitás hiánya

Retardáció

Evési zavar

Súlyváltozás

Szexuális érdeklődés csökkenése

Inszomnia

Organikus okok hiánya

Legalább 2 hétig tart, tünetek jelentős szenvedést, gyakran szociális károsodást okoznak.

Lefolyás szerint uni- és bipoláris



Depresszió neurobiológiája:

Monoamin hipotézis:

Noradrenalin (NA) illetve a serotonin (5-HT) által közvetített ingerületátviteli folyamatok elégtelenségének a következménye.

Első triciklusos antidepresszánsok monoamin oxidáz gátlók voltak, a monoamin lebontás gátlásával növelték a szinapszisban a monoamin koncentrációt.

Kiegészítés: *egyéb transzmitter rendszerekben* is zavarok: nikotin receptorok és a kolinerg transzmisszió, illetve NMDA receptorok és a glutamáterg transzmisszió zavara is hozzájárul a tünetekhez.

Továbbra is feltételezik a monoamin funkció zavarát, de nem egyszerűen a monoamin neurotranszmitterek deficitjével magyarázzák a depressziót. A pácienseknek csak kétharmada reagál monoaminerg transzmissziót befolyásoló kezelésekre.

Hipofízis-hipotalamusz-mellékvesekéreg tengely zavara

Gyakran hiperaktivált a depressziós betegeknél.

Bazális kortizol és a corticotropin releasing hormon (CRH) szint megemelkedik. Glükokortikoid

szint tartós megemelkedése depresszióhoz vezet.

Depressziósok kis csoportjánál mutatták ki a HPA tengely túlzott aktivitását.

Hipofízis-hipotalamusz-pajzsmirigy tengely zavara:

Hipotireózisban szenvedő betegeknél a depresszió előfordulása emelkedett,

Hatékony pajzsmirigykészítmények alkalmazását követően depresszió megszűnik.

Citokin elmélet

Egyesíti a depresszió immun- illetve hipofízis-hipotalamusz-mellékvesekéreg hiperreaktivitás-elméletét.

Citokinekkal kezelt betegekben depressziós tüneteket,

Depressziós betegekben az immunrendszer fokozott aktivitása,

Bizonyos citokinek agyi noradrenerg illetve szerotonerg rendszert aktiválják. Citokinek hatnak a NA, 5-HT és DA metabolizmusra, növelik a kortizol koncentrációt.

Számos citokin aktiválja a hipofízis-hipotalamusz-mellékvesekéreg tengelyt.

Network-hipotézis:

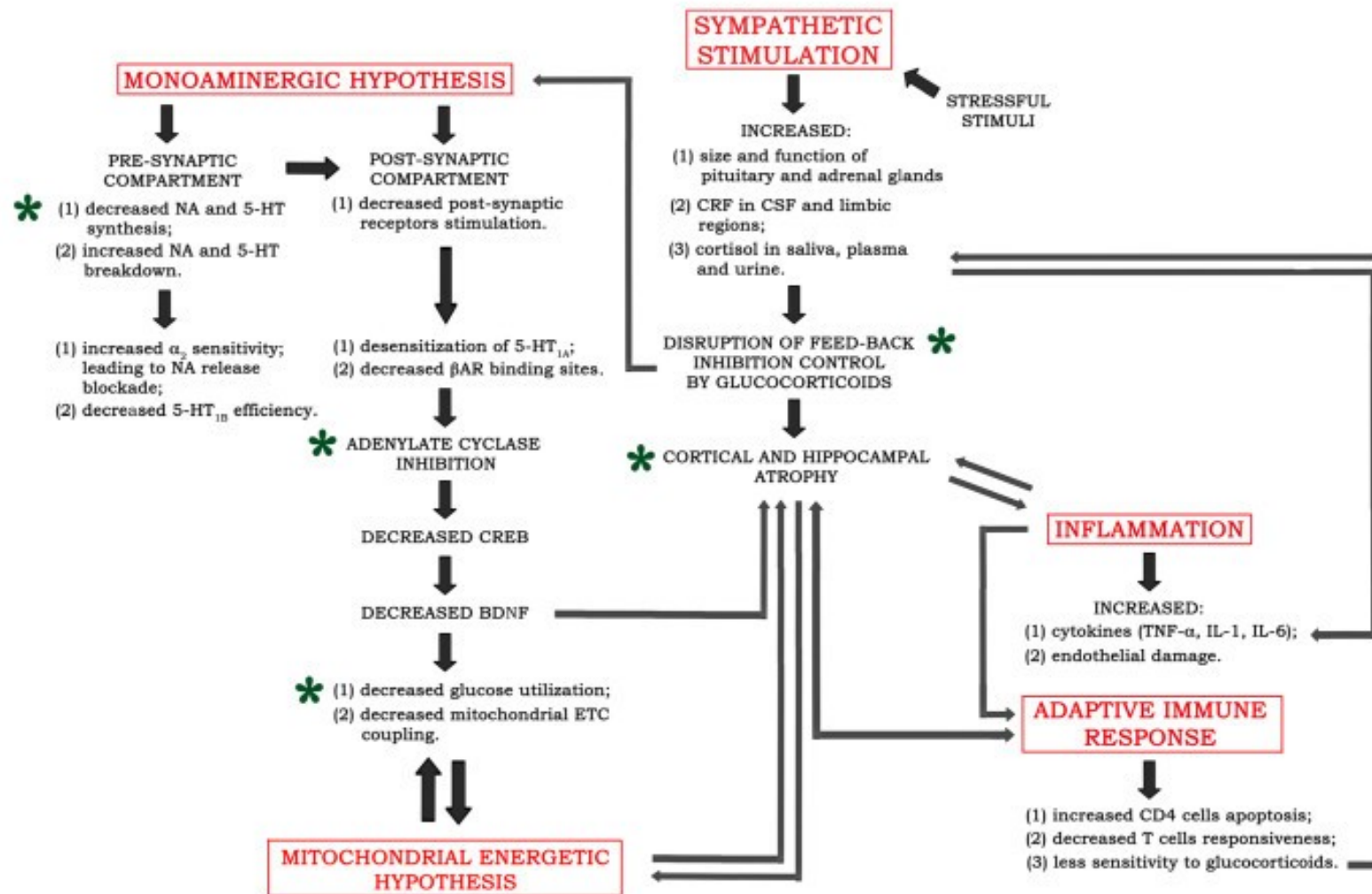
Depresszió elsődleges oka a neuronális plaszticitás változása. Vizsgálatokban strukturális változásokat mutattak ki a prefrontális és a cingulát kéregben. Metabolizmusuk és térfogatuk is csökkent, vagyis a depresszió oka sejtd degeneráció illetve sejtpusztulás.

Emiatt először szinaptikus átrendeződés utána a neuronális hálózatok átalakulása történik meg, ami az információfeldolgozás zavaraihoz vezet.

Gliasejtek száma is csökken. Gliasejtek hiánya szinapszisok átépítését és neuronok túlélési esélyét is csökkenti.

Az antidepresszánsok hatása azért lassú, mert az ideghálózatok regenerációját segítik elő, és a serkentett plaszticitási folyamatokhoz idő kell.

Az antidepresszánsok serkentik az új idegsejtek képződését patkány hippocampusában. Az elmélet egyesíti a korábbi számos depresszió teóriát.



* = Energy Failure

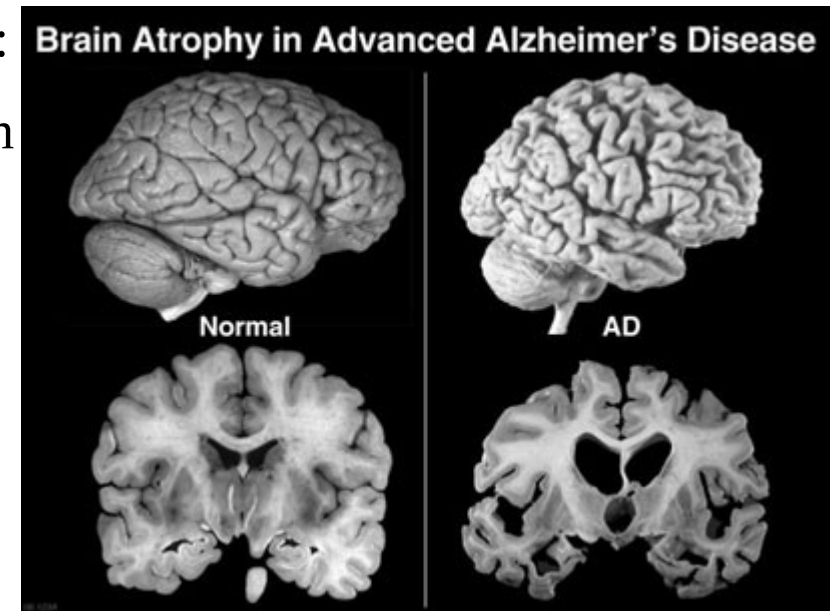
Fig. 1 Summary of the interplays between the aetiopathological hypotheses of depression

Alzheimer kór:

A demenciák ~10%-a visszafordítható (reverzibilis) típus: kiváltó ok kezelésével a tünetek megszüntethetők vagy legalábbis jelentősen javíthatók.

A demenciák ~20%-a az ér eredetű (vaszkuláris) típus: agyi vérellátás valamilyen zavara (érelzáródás, súlyos érszűkület) miatt alakulnak ki.

Demenciák döntő hányada, ~70%-a Alzheimer-kór: Irreverzibilis leépülés, pontos kiváltó okát még nem ismerjük. Jelentős sejtvesztéssel és az érintett területek citológiai elváltozásával jár.



Egészséges és súlyosan zsugorodott Alzheimer-kóros emberi agy
hosszmetszetben és keresztmetszetben (Forrás: http://dxline.info/img/new_dictionary/alzheimers-disease)

Kialakulásában szerepet játszó tényezők:

Örökletes tényezők: amiloid prekursor fehérje, presenilin-1 és -2 fehérje, tau-fehérje) mutációi.

Fiatalabb korban, a 40–65. életév között jelentkező Alzheimer-kórt főleg az amiloid prekursor protein és a presenilinek (PS1 és PS2) génjeinek megváltozása (mutációk) idézi elő. (Az amiloid prekursor protein normálisan egy, az idegsejtek membránjában helyet foglaló, a sejtek összetapadásáért felelős fehérje, a szinapszisok kialakításában játszik szerepet.)

A 65. életév után jelentkező Alzheimer-kórnál: a toxikus β -amiloidok szintéziséért, lebontásáért felelős proteázok egyensúlyának zavara, az idegsejtek ATP-termelésének csökkenése, szabad gyökök megkötő enzimek csökkent működése okolható.

magas vérnyomás, a cukorbetegség és a depresszió,

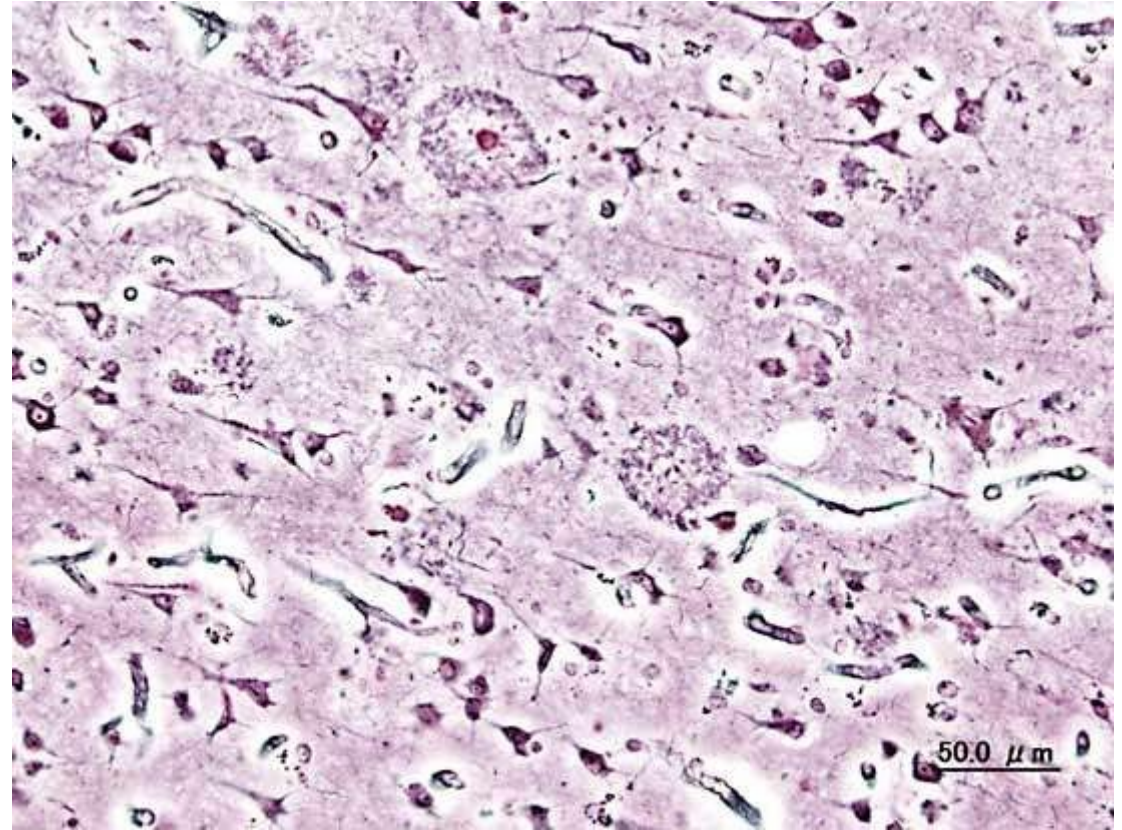
immunológiai eltérések anyagcserezavar alapján kifejlődött esetek

szocio-ökonómiai tényezők: iskolázottabbaknál, a jobban tápláltaknál ritkább.

Szövettan:

Egyetlen biztos diagnózis a posztmortem szövettani vizsgálat.

A betegség jellegzetessége a fehérje-anyagcsere zavara: egy vagy több kóros konformációjú, aggregációra és plakkképződésre hajlamos fehérjeforma alakul ki, melyek sejten belüli vagy sejtek közötti fehérjezárványok formájában halmozódnak fel.



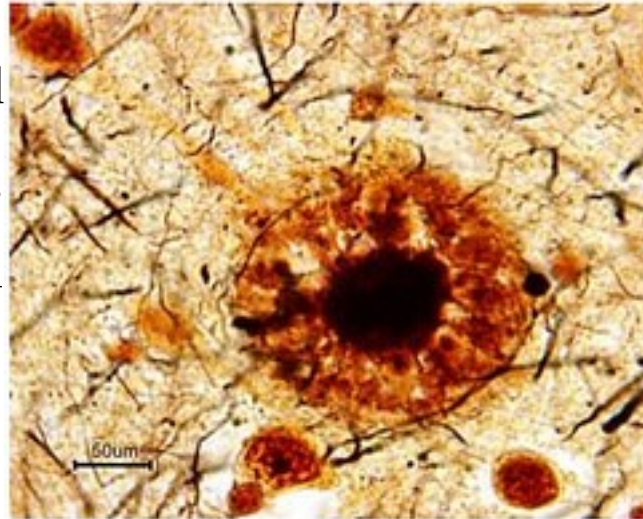
Ubiquitin lebontási rendellenességek: molekuláris chaperonok, az ubiquitin-proteaszóma rendszer fontos szerepet játszhat.

Kezdetben szétszórt plakkok több lépésben érett plakkokká alakulnak, közepén „keményítőszerűen” festődő maggal. A mag kissé szivacsos állományú és főleg β -amiloid peptideket, tau-fehérjét, lipofuszcint tartalmaz.

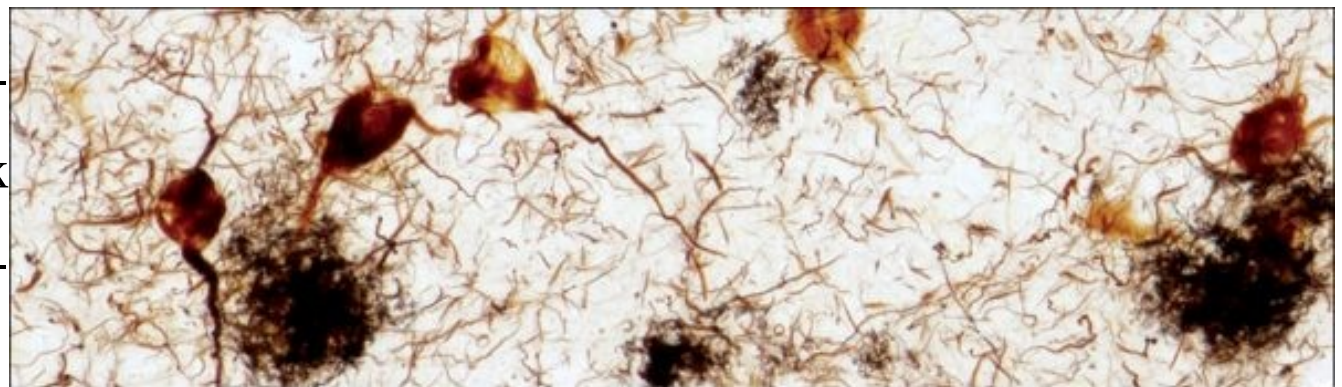
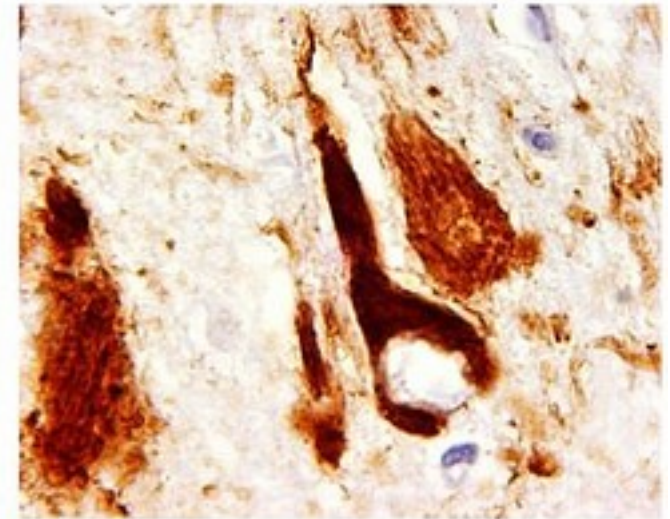
A kór lefolyását β -amiloid elleni immunválasszal, mikroglia aktiválásával lehet lassítani.

A β -amiloid peptidláncához kapcsolódó vegyületek megakadályozhatják a peptidláncok aggregációját, Alzheimer-kór kezelésére alkalmasak.

Plaques



Neurofibrillary Tangles



A többszörösen telítetlen omega-3 zsírsavak jelenléte a membránban csökkenti a β - és γ -szekretáz aktivitást és a keletkező β -amiloidok mennyiségét.

Idegsejten belüli tau fehérje felhalmozódás (taupátia):

A tau fehérje a sejtek mikrotubulus rendszerének része. Az idegsejtek axonális transzportjában játszik fontos szerepet, mivel a sejtek ezek mentén szállítják a különböző anyagokat az idegsejt nyúlványától (axon) a sejttesthez, illetve onnan vissza.

A tau fehérjének 6 térszerkezeti típusa, úgynevezett izoformája ismert.

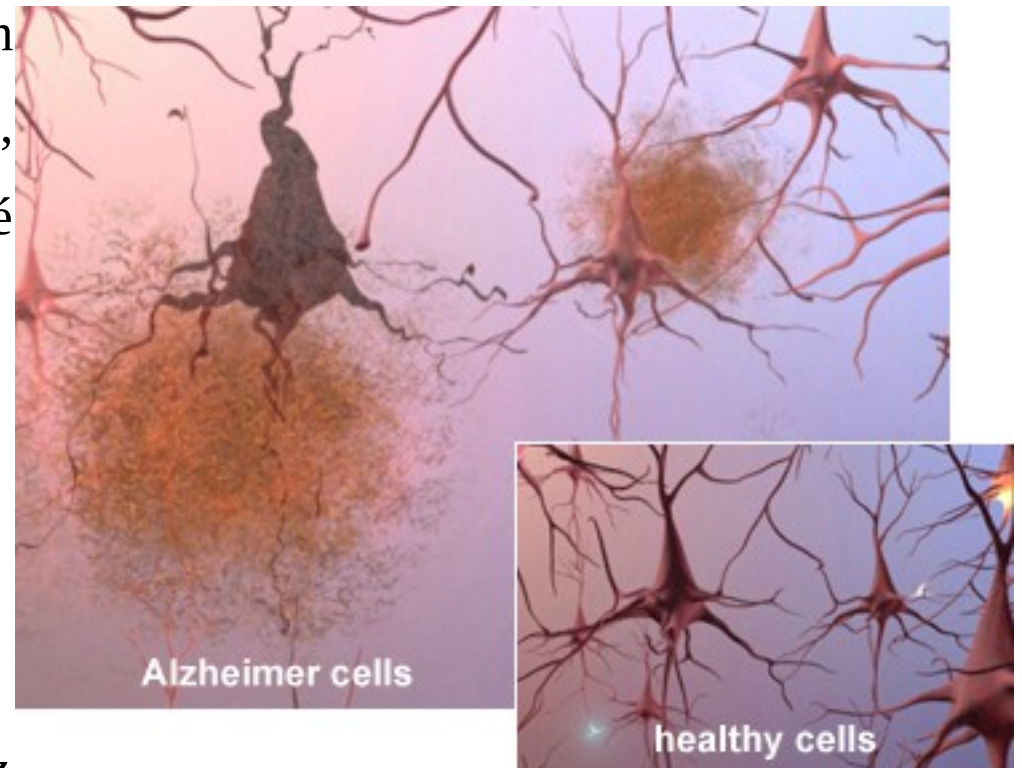
Alzheimer-kórban mind a 6 izoforma kóros módosulása bekövetkezik. A kórosan foszforilálódott (hiperfoszforiláció) tau izoformák a sejteken belül kötegeket (aggregátumok) képeznek, melyek károsítják a mikrotubuláris rendszert. Ezzel tönkreteszik az axonális anyagtranszportot, mely demenciához, végül a sejtek pusztulásához vezet (pl. fronto-temporális demencia, Pick-kór stb.).

Alzheimer-kórban azonban jellemző az idegsejtek típusa, valamint károsodásuk és pusztulásuk lokalizációja.

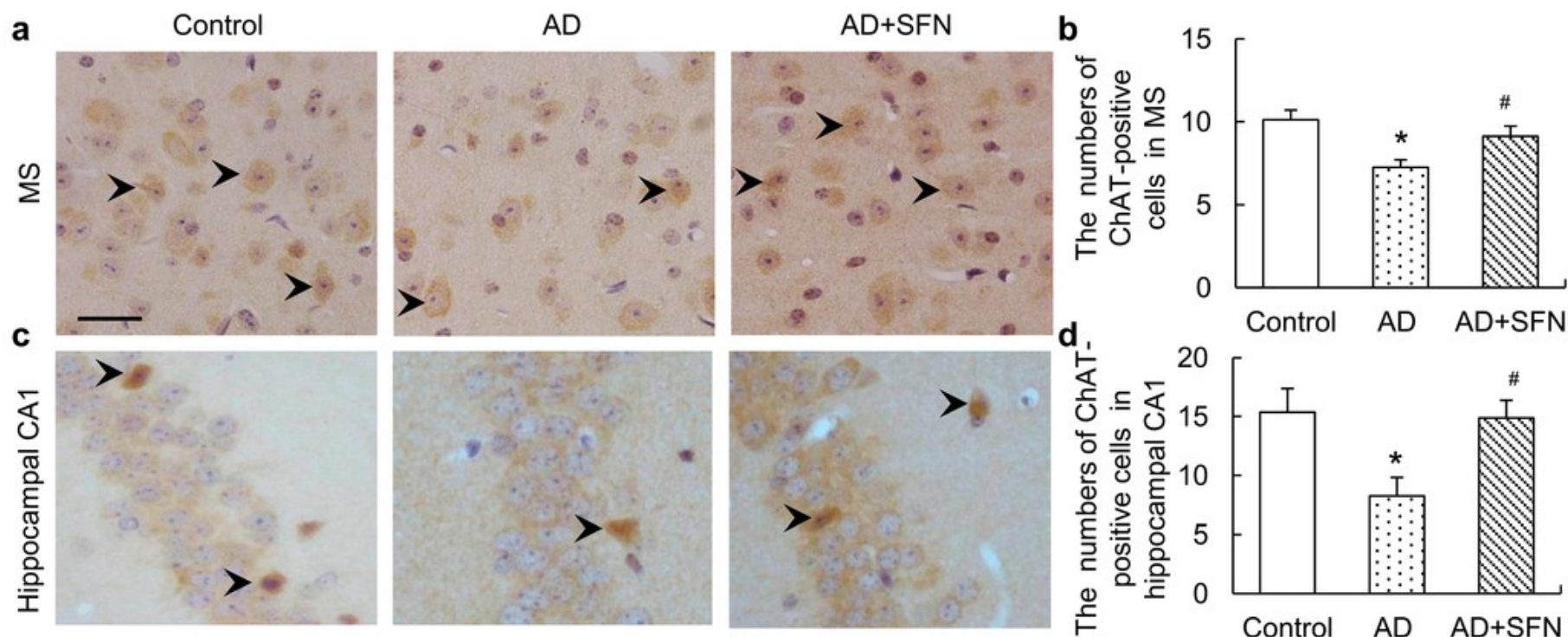
Neurofibrilláris degeneráció temporális lebenyben kezdődik az allocortexben (entorhinális kéreg, hippocampus) onnan terjed az asszociációs kéregre, szenzoros, motoros és vizuális területek a legkevésbé érintettek.

Alzheimer-kórban az említett folyamatok eredményeként a szinapszisok sérülése és a kolinerg neuronok jelentős pusztulása következik be.

Az elhalt neuronokat nem lehet pótolni, de az acetilkolinszint-csökkenést kolinészteráz-gátlókkal ki lehet védeni.



Kolinerg neuronok szelektív pusztulása



Kolinerg neuronok pusztulása a mediális szeptumban (MS) és a hippocampus CA1 területén.

Nyilak jelölik a kolinerg neuronokat kontrol, Alzheimer kóros (AD) és Alzheimer kóros kezelt (AD+SFN) állatokban.

Zhang és mtsai *Int. J. Mol. Sci.* **2014**, *15*(8), 14396-14410; doi:[10.3390/ijms150814396](https://doi.org/10.3390/ijms150814396)

Ajánlott irodalom:

Epilepszia: https://regi.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop412A/2011-0094_neurologia_hu/ch05s02.html

Alzheimer kór: https://regi.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/2011_0001_524_Neurologia/ch02s05.html