

DOI:10.14753/SE.2024.3010

SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

3010.

DANICS KRISZTINA

Klinikai idegtudományok
című program

Programvezető: Dr. Molnár Mária Judit, egyetemi tanár

Témavezető: Dr. Kovács Gábor Géza, egyetemi tanár

A neurodegeneratív kórképekre jellemző fehérjék eloszlása az agyban és perifériás szervekben

Doktori értekezés

Dr. Danics Krisztina

Semmelweis Egyetem
Szentágotthai János Idegtudományi Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Kovács Gábor Géza, Ph.D., FRCPC, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Folyovich András, Ph.D., főorvos
Dr. Lovas Gábor, Ph.D., főorvos

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Kiss András, Ph.D., egyetemi tanár
Tagok: Dr. Kovács Tibor, Ph.D., egyetemi docens
Dr. Mandl József, az MTA rendes tagja, professor emeritus
Dr. Fabó Dániel, Ph.D., neurológus szakorvos

Budapest
2024

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	5
I. BEVEZETÉS.....	7
I.1. Előszó	7
I.2. Neurodegeneratív betegségek patogenezeise	10
I.3. Neurodegeneratív kórképek korszerű osztályozása.....	19
I.4. Életkorral összefüggő neuropatológiai eltérések.....	32
I.5. Vegyes kórképek osztályozása	36
I.6. Klinikai relevancia, biomarkerek	37
I.7. Tanulmányaim szempontjából releváns neurodegeneratív kórképek.....	39
I.7.1. Alzheimer-kór.....	39
I.7.2. Parkinson-kór	42
I.7.3. Emberi prionbetegségek	46
II. CÉLKITŰZÉSEK.....	56
II.1. Neurodegeneratív kórképek patomechanizmusa-etiológiai faktorai	56
II.2. PK etiológia - α -synuclein patológia elemzése egy hajléktalan populációban.....	56
II.3. CJB patomechanizmus - kóros prion protein terjedése	57
III. MÓDSZEREK ÉS STATISZTIKAI ELEMZÉSEK.....	58
III.1. Bevezetés	58
III.2. Adatgyűjtés.....	58
III.2.1. Retrospektív adatgyűjtés - HSV és neurosyphilis tanulmány	58
III.2.2. Prospektív adatgyűjtés - Hajléktalan populációt érintő tanulmány	59
III.2.3. Retrospektív adatgyűjtés – CJB tanulmány.....	64
III.3. Festési módszerek, immunhisztokémiai vizsgálatok.....	67
III.3.1. Immunhisztokémiai vizsgálatról általánosságban	67
III.3.2. HSV és neurosyphilis - alkalmazott festési/immunhisztokémiai vizsgálatok.....	70

III.3.3. Hajléktalan populáció – alkalmazott festési/immunhisztokémiai vizsgálatok.....	73
III.3.4. CJB - alkalmazott festési/immunhisztokémiai vizsgálatok.....	73
III.4. Statisztikai módszerek.....	74
IV. EREDMÉNYEK.....	75
IV.1. HSV és neurosyphilis - hisztopatológiai elváltozások.....	75
IV.2. α -Synuclein eloszlása és gyakorisága a hajléktalan populációban.....	99
V.3. Emberi prionbetegséggel kapcsolatos tanulmányunk eredménye.....	111
V. MEGBESZÉLÉS.....	116
V.1. Herpes encephalitis és neurosyphilis.....	116
V.2. α -Synuclein patológia a hajléktalan populációban.....	120
V.3. Emberi prionbetegséggel kapcsolatos megfigyelések.....	123
VI. KÖVETKEZTETÉSEK.....	126
VII. ÖSSZEFOGLALÁS.....	127
VIII.SUMMARY.....	128
IX. IRODALOMJEGYZÉK.....	129
X. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE.....	149
X.1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények.....	149
X.2. A disszertációtól független közlemények.....	149
XI. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	152

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AGB	Argyrophil grain betegség (Argyrophil grain disease)
AK	Alzheimer-kór
A β	Amyloid- β
APP	Amyloid precursor Protein
ARTAG	Ageing-related tau astrogliopathy (Életkorral összefüggő tau astrogliopathia)
CAA	Cerebralis amyloid angiopathia
CBD	Corticobasalis degeneráció
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CJB	Creutzfeldt-Jakob betegség
CVB	Cerebrovasculáris betegség
DLB	Diffúz Lewy-test betegség
DLT	Dementia Lewy-testekkel (Lewy testes dementia)
FFI	Fatal Familial Insomnia (Örökletes halálos alvászéptelenség)
FTD	Frontotemporalis dementia
FTLD	Frontotemporal lobar degeneration (Frontotemporalis lebeny degeneráció)
<i>FUS</i>	Fused in sarcoma gén
gCJB	genetikai Creutzfeldt-Jakob betegség
GGT	Globular glial tauopathy (Globuláris Gliális Tauopathia)
GSSB	Gerstmann-Sträussler-Scheinker betegség
iCJB	Iatrogén Creutzfeldt-Jakob betegség
IHK	Immunhisztokémia
IR	Immunreakció (szöveti)
LBD	Lewy-body disease (Lewy-test betegség)

LOD	Late-onset dementia – Késői kezdetű dementia
LATE-NC	Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy neuropathological change (Limbikus rendszer domináns életkorral összefüggő TDP-43 encephalopathia neuropatológiai elváltozás)
<i>MAPT</i>	Mikrotubulus-asszociált tau protein gén
MCI	Mild cognitive impairment (Enyhe kognitív zavar)
MSA	Multiszisztémás atrophia
NFT	Neurofibrillaris kötegek („Tangle”)
PART	Primary age-related tauopathy (Primer életkorral összefüggő tauopathia)
PK	Parkinson-kór
PKD	Parkinson-kór demenciával
PrP	Prion Protein
PrP ^C	Cellularis prion protein
PrP ^{Sc}	Scrapie prion protein (scrapie=birkák prionbetegsége, surlókór)
<i>PRNP</i>	Prion protein gén
PSP	Progressive supranuclear palsy (Progresszív Supranuclearis Bénulás)
PSWC	Periodical Sharp Wave Complexes (Trifázikus periodikus éles hullám)
sCJB	Sporadikus Creutzfeldt-Jakob betegség
<i>SNCA</i>	Alpha-synucleint kódoló gén
TARDBP	Transactive response DNA binding protein, TDP-43
TO-CI	Tangle-only associated cognitive impairment (Tangle-only asszociált kognitív hanyatlás)
TSE	Transzmisszibilis Spongiform Encephalopathia
vCJB	Variáns Creutzfeldt-Jakob betegség
YOD	Young-onset dementia (Fiatalkorban kezdődő dementia)
VCING	Vascular Cognitive Impairment Neuropathology Guidelines

I. BEVEZETÉS

I.1. Előszó

A neurodegeneratív betegségek klinikailag, patológiailag és genetikailag is szerteágazó heterogén betegségecsoportot képviselnek. A betegségek közös jellemzője a neuronoknak és/vagy gliának, illetve szinapszisaiknak és hálózati kapcsolataiknak a progresszív károsodása (Forrest & Kovacs, 2023). Ehhez az adott betegségre jellemző specifikus fehérjeaggregátumok intracelluláris (neuron és/vagy glia) és/vagy extracelluláris lerakódása társul. A betegségek klinikai fenotípusát a neuronvesztés súlyossága és regionális eloszlása határozza meg (Forrest et al., 2019). A neurodegeneratív betegségekkel általában együtt járó klinikai tünetek (pl. dementia illetve különböző mozgászavarok) a társadalom elöregedésével egyre nagyobb kihívások (fiskális, emberélet-beli, egészségügyi ellátórendszert érintő) elé állítja az országokat.

A dementia (2013. évi DSM-V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders nevezéktana „Major kognitív zavar”-ként nevezi meg) a kognitív funkciók hanyatlásával járó, általában folyamatos leépülést okozó agyi tünetcsoport, amely memóriazavart, lebenytüneteket okoz és a beteg mindennapi életét hátrányosan befolyásolja. A dementia szociológiai problémáját jelenti továbbá, hogy a fel nem ismert és nem megfelelően kezelt esetek, nemcsak a betegek fizikális és mentális státuszát, hanem a hozzátartozóikét és a gondozásukat végző személyzetét is károsítja (Gustavsson et al., 2011).

A dementia leggyakoribb neurodegeneratív kiváltó oka az Alzheimer-kór (AK) és a diffúz Lewy-test betegség (DLB), amelyeket a Frontotemporalis lobaris degenerációval (FTLD) társuló kórképek követnek (Erkkinen et al., 2018). A dementia kialakulását az esetek 10-15%-ában enyhe kognitív zavar (Mild Cognitive Impairment, MCI) előzheti meg, elsősorban ebből a csoportból alakul ki az AK. Az időskori kezdet mellett emelkedő tendenciát mutat a fiatalkori, 65 év alatti korosztályban kezdődő dementia Young-onset dementia (YOD) is.

Az AK előfordulási gyakorisága a nők és férfiak körében hasonló, az Egyesült Államokban alacsonyabb, mint Európában, legmagasabb a felső-közepes jövedelmű országokban (Hendriks et al., 2021).

Hazánkban a dementia incidenciájának, prevalenciájának felmérésére vonatkozó friss adatok csak korlátozottan állnak rendelkezésre.

A Központi Statisztikai Hivatal (KSH) adatai 1999-2021. közötti időszakra vonatkozóan 2 évenkénti gyakorisággal érhetőek el, melyekből az egyértelműen szembetűnik, hogy az esetszámok és a korcsoport megoszlás, bár a valós értékeket alábecsülve, de a nemzetközi tendenciákat követik.

2018-ban jelent meg az Európai Bizottság, a társadalom előregedéséről szóló tanulmánya, mely az Eurostat 2015-ben készített demográfiai előrejelzésén alapult (*Prevalence of dementia in Europe*. www.alzheimer-europe.org). Becslések alapján a demens betegek száma az elkövetkező évtizedekben jelentősen növekedni fog, 2050-re a demenciával küzdők számát az európai országokban 16,2 millióra, világszerte 131,5 millióra teszik azzal, hogy évente 4,1 millió új beteggel kell számolni. Az életkor és a prevalencia között erős korreláció figyelhető meg, 60 éves életkor felett a dementia prevalenciája exponenciálisan növekszik. Míg a 60-64 évesek csoportjában ez 1%, a 80-84 évesek korcsoportjában már eléri a 13%-ot is (Érsek Katalin et al., 2009).

A dementia leggyakoribb okaként számoltartott Alzheimer-kórban (AK) szenvedők 81%-a 75 évnél idősebb, 15%-a 65-74 év közötti, míg 4%-uk fiatalabb, mint 65 év.

Magyarországon a demenciával élők száma legalább 150.000-300.000 lehet. Ezen tanulmányok azonban nem foglalkoznak a szociálisan nehezebb helyzetben lévőkkel, így például a hajléktalan populációra vonatkozóan még hozzávetőleges adatokkal sem rendelkezünk (Egervári Ágnes et al., 2020).

Az AK okozta dementia mellett a második leggyakoribb neurodegeneratív betegségként nyilvántartott Parkinson-kór (PK) számában tapasztalható a leggyorsabb ütemű növekedés az elmúlt évtizedekben. A PK prevalenciája és incidenciája igen nagy szórás mutató, hozzávetőlegesen a 60 év feletti lakosság 1 %-át érinti (Tysnes & Storstein, 2017). Egyes tanulmányok szerint incidenciája 1-2/1000 fő/év (von Campenhausen et al., 2005). Az AK-hoz hasonlóan a PK-os betegek számában további drasztikus növekedés várható, 2040-re világszerte mintegy 17 millió beteggel kell számolni. A PK előfordulási gyakorisága a várható élettartam növekedésével és az iparosodással is összefüggést mutat. A fejlődő országok közül Kínában tapasztaltak kirívó esetszám növekedést (G. Li et al., 2019), mely elsődlegesen az iparosodásra vezethető vissza.

Formai megjegyzések

A disszertációban előforduló idegen szavak és szakkifejezések helyesírásához az Akadémiai Kiadó Orvosi Helyesírási Szótár (Akadémiai Kiadó, Országos Orvostudományi Információs Intézet és Könyvtár, 1992) és Brencsán János Orvosi Szótár (szerkesztette: Benjámín Katalin, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2007, negyedik, átdolgozott kiadás) útmutatásait vettem figyelembe.

I.2. Neurodegeneratív betegségek patogenezise

A neurodegeneratív betegségek olyan sokrétű betegségek csoportját alkotják, melyek patogenezisére összefoglalóan és közösen jellemző a központi idegrendszerben a kóros fehérjék rendellenes lerakódása és felhalmozódása, melyekhez funkcionális károsodás is társul. A legtöbb kórkép esetében vannak közös pontok, azonban vannak az adott betegségre inkább jellemző, illetve specifikusnak is tekinthető eltérések, melyek közül a legfontosabbakat emeljük ki. Bizonyos betegségek esetében az okok pontosan ismertek, míg más kórképek esetében főként a hajlamosító faktorok kerülhettek mindezig csak feltárássra. Megállapítható, hogy a neurodegeneratív kórképek főképp sporadikus betegségek, melyek fenotípusa sokszor teljes mértékben megegyezik a genetikailag determinált formákkal, így patomechanizmusukban közös eredet feltételezhető. Az elmúlt évek kutatásainak eredményeképpen egyre gyakrabban ismernek fel egyidejűleg fennálló neurodegeneratív fehérjepatológiát és az életkorral összefüggésbe hozhatóan az agyban kialakuló vascularis és neurodegeneratív patológiát is (Kovacs, 2019). A neurodegeneráció okai még a mai napig nem kerültek teljes mértékben feltárássra, azonban számos olyan folyamat szerepe egyértelműen tisztázott, melyek az idegsejtek károsodásához/pusztulásához vezetnek. Ebben a fejezetben ezeket a legismertebb keletkezési útvonalakat foglaljuk össze, és részletezzük a legfontosabb jellemzőiket is.

I.2.1. Kóros konformációjú proteinek aggregációja

Patológiailag a neurodegeneratív betegségeket a neuronokban és/vagy a gliasejtekben, illetve extracellulárisan megjelenő betegség-specifikus fehérje aggregátumok jellemzik. A kóros konformációjú fehérjék (angolul „*misfolded*”) agyban történő lerakódása klinikopatológiai fenotípussal is társul, ezért proteinopathiának illetve konformációs betegségeknek is nevezik őket. Neurodegeneratív kórképekben leggyakrabban előforduló fehérjék: α -synuclein, amyloid- β (továbbiakban A β), Tau, prion protein (továbbiakban PrP), TAR DNS-kötő fehérje 43 (továbbiakban TDP-43), FET család (Fused in Sarcoma Protein=FUS, Ewing Sarcoma protein = EWS, és TAF15).

A fehérjék elsődleges szerkezeti struktúrájából, a polipeptidláncokból képződő másodlagos szerkezeti struktúrák az alfa-hélix és a béta-redő. Az alfa-hélix egy jobbra csavarodó, spirál alakú, 4-40 aminosavból álló polipeptidlánc, a gerincéhez csatlakozóan

az aminosavmaradványok oldalláncszerűen helyezkednek el, „kilógnak”. A béta-lemez esetében több polipeptidlánc gerincatomjait oldal az oldalhoz elrendeződésben peptidkötések kapcsolják össze, így paralel és antiparalel béta-lemezek képződhetnek.

A „*protein folding*” során a peptidlánc úgy tekeredik, hogy kialakul a natív állapot, a fehérje funkcionális szerkezete, amelyben a fehérje biológiailag aktív és stabil, így képes a sejtben a funkcióját is ellátni. Az elsődleges szerkezet, az aminosavak sorrendje határozza meg a natív állapot konformációját. A fehérjelánc feltekeredése (a harmadlagos szerkezet kialakulása) termodinamikailag a legkedvezőbb folyamat, energetikailag a fehérje szerkezetének kedvezőbb állapota, mint a denaturált körülmények között mutatott térszerkezet. Amennyiben a „*protein folding*” mechanizmusban károsodás történik, és a fehérje nem megfelelő szerkezetet vesz fel, a strukturális változás funkcióbeli változást is generál. A károsodott fehérjék felhalmozódnak, aggregátumokat képeznek, (Dickson et al., 2011), melyek kihatással vannak más fehérjék és sejtorganellumok működésére is, a sejtmembrán áteresztőképességét megváltoztatják, a kalciumion háztartását felborítják, és így vezetnek a neuronális/szinaptikus funkciók zavarához (Glabe & Kaye, 2006).

A kórosan feltekeredő fehérjéknek a ciklikus amplifikációja (vizsgálandó DNS szakasz kópiaszámának sokszorozása) az alapja az RT-QuIC (Real-time Quaking Induced Conversion) vizsgálati metodikának is, mely a jelenlegi diagnosztikai gyakorlatban egyre nagyobb teret kap (Saborio et al., 2001; Castilla et al., 2006; Atarashi et al., 2007; Atarashi et al., 2011). A megváltozott konformációjú fehérjék eliminációja a sejtekben összetett folyamat, mely különböző mechanizmusok révén jön létre. A főbb eliminációs útvonalak: az ubiquitin proteaszóma rendszer, az autófág-lizoszóma rendszer, valamint a chaperon útvonal. Az eliminációs útvonal károsodása a neurodegeneratív kórképek kialakulásának lehetőségét növeli, mivel az extra-vagy intracellulárisan felhalmozódó kóros szerkezetű fehérjék neurotoxikus hatással is bírnak (Zheng et al., 2014). Ugyanakkor ezek a fehérjék az egyes betegségek esetében biomarkerként is szolgálhatnak, illetve a képződésükhöz vezető károsodott biokémiai útvonalak terápiás célpontként is szerepelhetnek (Teunissen et al., 2022; Hansson, 2021). A neurodegeneráció patogenezise szempontjából további előrelépést jelenthetnek azok a tanulmányok, melyek a betegségek kialakulása szempontjából meghatározó fehérje aggregátumokat és azok prionszerű („*prion-like spreading*”), sejtről-sejtre történő terjedését vizsgálták/vizsgálják (Prusiner, 1982).

A kísérleti tanulmányok számos mechanizmust tártak fel, melyek a konformációváltozás során képződött kóros szerkezetű fehérjék sejtről-sejtre terjedésére vonatkoznak (Guo & Lee, 2014). Ezt a koncepciót egészítette ki annak a felismerése is, hogy a kóros proteinek egyes agyi régiókat szelektíven/szelektívebben érintenek adott kórkép esetében. Ennek eredményeként írták le a neurodegeneratív kórképek fázisait illetve stádiumait is (Brettschneider et al., 2015). Ez az elv, mint preklinikai/preszimptomatikus betegség fogalomként került be a klinikai gyakorlatba (Dubois et al., 2016; Michell, 2004). Prionbetegségben már ismert és bizonyított a PrP idegrendszeren belüli sejtről-sejtre terjedése. Ezzel összefüggésben a többi neurodegeneratív kórképben ismert fehérjéket „prionoidoknak” is hívják (Aguzzi & Calella, 2009). Az aggregáció folyamata a következőképpen történhet: 1.) a neuronon belül kialakuló kóros fehérje forma oligomereket képez; ebben a szakaszban már bekövetkezhet a sejtek halála, vagy 2.) a sejtek reakciójának eredményeként az oligomerekből fibrillumok épülnek fel, melyeket a sejt vagy szekvesztrál mint intracelluláris zárványtesteket, vagy a fibrillumok fragmentálódnak, melyeket, az extracelluláris térbe kerülve további sejtek felvesznek. A kóros fehérjéket a sejtek felvehetik receptorok útján, endocitózissal, penetrációval, vagy a kóros fehérjét tartalmazó exoszóma összeolvad a fogadó neuron/gliasejt membránjával. Lehetséges továbbá, hogy két sejt citoplazmája között jön létre a transzmissziót támogató mechanizmus (Guo & Lee, 2014). Ezen folyamatok eredményeként egy öngerjesztő mechanizmus indul be, mely alapját képezi a kóros fehérjék prionszerű terjedésének, annak, hogy a kiindulási góctól egyre távolabb is megvalósul a kóros fehérjék konformációváltozása. Prionbetegség esetén a rendkívül gyors lefolyás háttérében az áll, hogy zárványtestek nem képződnek, hanem az intracellulárisan képződött fragmentumok gyorsan kiürülnek és így a sejtről-sejtre terjedés is felgyorsul. Emellett a fragmentumokhoz lizoszomális enzimek is társulnak, melyek az extracelluláris térbe jutva súlyos szöveti reakciót indukálnak. Ezek az alapjai Creutzfeldt-Jakob betegség lefolyás is társul. Az aggregálódott kóros proteinek terjedése kórképenként eltérő kísérleti körülmények között is az agyban. A propagációs minták a betegségek klinikopatológiai fenotípusait is meghatározzák, melyek így az adott neurodegeneratív betegség altípusait is jelentik (Woerman, 2021).

Az egyes fehérjék esetében az altípusok felosztása más-más szempontok alapján történhet, figyelemmel a fehérje genetikai polimorfizmusára, a biokémiai jellemzőire, a

fehérjeszálak szerkezetére, vagy kizárólag arra, hogy az adott kóros protein az agyban hol rakódik le (Kovacs, 2016). Újabb, kriogén elektronmikroszkópiával (*cryogenic electron microscopy, cryo-EM*) végzett vizsgálatok a különböző proteinopathiák altípusainál ugyanazon fehérjék különböző ultrastruktúráját írták le, amelyek felelősek lehetnek a különböző terjedési mintákért is. A propagáció lehet molekuláris szintű, szöveten belüli, szövetek közötti és ugyanazon fajon belüli egyének közötti, kvázi infekzív jellegű is. Jelenleg is intenzív kutatások tárgyát képezi a propagáció vizsgálatának területén, mely nemcsak neuropatológiai, hanem klinikai szempontból is egyaránt releváns kérdés, hogy vajon ezen betegségek emberről-emberre terjednek-e. Erre példák az 1980-as években *hypophysis* hormonnal kezelt betegek esetei, a kontaminált idegsebészeti műszerek, *cornea* transzplantáltak, *dura mater* transzplantáltak és vörösvértest transzfúzióban részesült betegek esetei, akiknél a beavatkozást, illetve terápiát követően évekkel később CJB fejlődött ki, mely halálukhoz is vezetett (Honda et al., 2019). Ezzel egyértelművé vált, hogy a prionbetegség megfelelő feltételek fennállása esetén egyénről-egyénre átadható. A PrP mellett további kérdések merültek fel azzal kapcsolatban, hogy más fehérjék is átadhatóak-e ilyen módon vagy sem. Erre szolgáltak válaszul azok a kutatások, melyek a *dura mater* transzplantáltak esetében mutattak ki A β -t a beültetett *dura mater* szakaszban és annak környezetében egyaránt. A PrP tehát mindenütt megjelenik, az A β viszont csak a műtéti területre lokalizálódik (Kovacs, Lutz, et al., 2016). Ebből az a következtetés vonható le a mai ismereteink szerint, hogy a PrP-vel szemben az A β kóros magként („*seeding*”) szolgálhat, de az AK klinikopatológiai fenotípusa nem adódik át. Az egyes neurodegeneratív kórképeket meghatározó kóros szerkezetű proteinek azonban nemcsak a központi idegrendszerben, hanem a perifériás szervekben is lerakódhatnak, melyek ismerete szintén lehetőséget jelenthet kevésbé invazív diagnosztikus módszerek irányába, melyek által a neurodegeneratív kórképek már a klinikai tünetek megjelenése előtt, a preklinikai fázisban is szűrhetőek lennének (Orimo et al., 2018).

I.2.2. Oxidatív stressz

Az oxidatív stressz kóros szerepe a neurodegeneratív betegségek esetében régóta ismert. Az oxidatív stressz sejtkárosodást, a DNS-javító rendszer funkciózavarát, mitokondriális

diszfunkciót okoz, melyek így a neuronok pusztulása révén neurodegenerációhoz vezetnek (Kim et al., 2015).

Amennyiben az oxidációs folyamat során az oxigén redukciója „nem tökéletesen” megy végbe, rövid élettartamú szabad gyökök, ROS (*Reactive oxygen species*) vagy ROI (*Reactive oxygen intermedier species*) képződnek. Ez a folyamat azonban normálisan is végbemegy. A szabad gyökök a fehérjék, lipidek, szénhidrátok és DNS károsítás által membránkárosodáshoz, lipidperoxidációhoz, fehérjeoxidációhoz, mutagenézishez, carcinogenezishez vezetnek. Oxidatív stresszről beszélünk, ha a ROS keletkezése és a védelmet szolgáló eliminációs mechanizmusok egyensúlya felborul. ROS endogén (mitokondriális és nem mitokondriális útvonal) és exogén folyamatok (ultraviola sugárzás, ionizáló sugárzás, gyógyszerek, cigaretta füst, levegőszennyezés) útján képződhet. Szabad gyökök az oxigén mellett nitrogéntől (RNS – „*Reactive nitrogen species*”), klórtól (RCS – „*Reactive chlorine species*”) és kéntől (RSS – „*Reactive sulphur species*”) is keletkezhetnek. A neurodegeneratív kórképek szempontjából a ROS és az RNS a legjelentősebb (Kim et al., 2015).

Az oxigéntartalmú szabad gyökök többféle mechanizmus útján fejtik ki sejtkárosító hatásukat, mely adott esetben a génexpresszió szintjét is érinti. További feltételezések szerint az oxidatív stressz a proteinek térszerkezetében is képes poszttranszlációs módosulást kiváltani, mely által a fehérjék szolubilitása megváltozik, növelve a kóros konformációjú fehérjék aggregációs hajlamát (Todd et al., 2014).

I.2.3. Sejthalál

A sejthalál a sejt komponenseinek a pusztulása, mely különböző mechanizmusok útján következik be. Neurodegeneratív kórképekben közülük elsődlegesen az apoptózis (programozott sejthalál), nekrozis (nem programozott sejthalál) és autófágia fordul elő.

I.2.4. Genetikai háttér

A neurodegeneratív kórképekre jellemző, hogy azonos vagy hasonló klinikopatológiai fenotípus mögött számos genetikai konstelláció és mutáció állhat. Azonban egy adott genetikai eltérés különböző fenotípus kialakulásához is vezethet. A kutatásaim során

vizsgált kórképek genetikai hátterét részletesen az egyes szindrómák elemzése során mutatom be.

I.2.5. Neurodegeneráció és neuroinflammatio

Az Alzheimer-kór (AK) és a Parkinson-kór (PK), a két leggyakoribb neurodegeneratív betegség etiológiai faktorainak kutatása során számos olyan tanulmány jelenik meg, melyek környezeti faktorok lehetséges szerepét vizsgálják ezen kórképek kialakulásában (Chin-Chan et al., 2015; Miklossy, 2011, 2015; Miklossy et al., 2004).

Az AK gyulladásszerű fertőző hipotézise, az amyloid hipotézis alternatívájaként egyre nagyobb támogatást kapott az elmúlt években. Továbbá nem egy biológiai, szerves és szervetlen anyagnak, melyek az emberi szervezetre mérgezőek lehetnek, szerepet tulajdonítanak a kognitív hanyatlás kialakulásában, így potenciális előfutárként is szolgálhatnak akár az AK, akár a PK kialakulásában is (Vasefi et al., 2020).

A neurotoxikus fémek, mint pl. az ólom, a higany, az alumínium, a cink, a kadmium, az arzén, egyes peszticidek és fémalapú nanorészecskék is szerepet kaphatnak az AK kialakulásában, mivel képesek fokozni az A β koncentrációját, valamint a tau fehérje foszforilációját, így hozzájárulnak az A β -plakkok és neurofibrilláris kötegek képződéséhez. Az ólomnak, mangánnak, oldószereknek és egyes peszticideknek azon folyamatok létrejöttében tulajdonítanak szerepet, melyek fennállta esetén a PK kialakulásának esélye megnő, mint pl. a mitokondriális diszfunkció, a fémek homeosztázisának megváltozása és az α -synuclein aggregációja, mely utóbbi a PK-t neuropatológiailag alapvetően meghatározó Lewy-testek kulcsfontosságú alkotóeleme (Chin-Chan et al., 2015).

Több „biotoxin” is kiválthatja a neurodegeneratív folyamat beindulását, vagy súlyosbíthatja a már fennálló betegség állapotát. Szerepet tulajdonítanak, illetve összefüggéseket tártak fel a fertőzés és az AK/PK kezdete illetve súlyosbodása közül az alábbi kórokozók esetében: *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia pneumoniae* (Sochocka et al., 2017), *Aspergillus* és egyéb penészgombák (Weidner et al., 2013), *Treponema pallidum*, *Herpes simplex vírus-1 (HSV-1)*, *Herpes simplex vírus-2 (HSV-2)*, *Cytomegalovírus (CMV)* (Harris & Harris, 2015; Lövheim et al., 2018; Bearer & Wu, 2019).

Ismert, hogy ezen kórokozók képesek kikerülni az immunrendszert, ami krónikus fertőzéshez és gyulladáshoz, majd A β lerakódáshoz és kóros tau foszforilációhoz, illetve α -synuclein aggregációhoz vezet az agyban.

A kórokozók és az egyéb szerves, valamint szervetlen anyagok részben neuroinflammációt okozó hatásuk által vezethetnek a neurodegeneráció megindulásához, vagy a már fennálló folyamat progressziójához járulnak hozzá. A folyamatot beindító mechanizmus kórokozónként eltérő lehet. A *Borrelia Burgdorferi* pl. úgynevezett ospA proteint (*outer surface protein*) szekretál, mely által a kórokozó az agyi kiserek endothelsejtjeihez kötődik és ezáltal a vér-agy gáton átjutva krónikus gyulladást fenntartva károsítja a neuronokat (Harris & Harris, 2015). A gombák, közülük kiemelten az *Aspergillus fumigatus* mycotoxint termel (Trichothecenes-2, T-2), mely a neurotranszmitterek koncentrációját, úgymint például a dopaminét megemeli, mely a permeabilitás növelése által az apoptózis folyamatát indítja be a kaspáz-3 aktiválása útján. A T2 önmagában képes ugyanakkor a pro-inflammatorikus citokinek, ROS szintjét, valamint a lipid peroxidáció termékeinek koncentrációját növelni (Weidner et al., 2013), mely utóbbiak a korábbiakban részletezettek alapján oxidatív stresszt létrehozva generálnak neuroinflammációt.

A fertőzés kimenetelében a páciens genetikai predisponáltsága mellett a kórokozó virulenciájának és egyéb környezeti faktoroknak (testmozgás, táplálkozás, stressz) is szerepük van.

A fertőzések időben történő felismerése és kezelése (antibiotikum terápia, antivirális készítmények, gyulladáscsökkentők) a neurodegeneratív folyamatok kialakulását gátolhatja vagy legalábbis lassíthatja, így hozzájárulva a dementia kialakulásának megelőzéséhez is (Miklossy, 2011).

A fémek főbb útvonalai, mely által az idegrendszer károsodását okozhatják: a ROS termelés fokozása és ezáltal az oxidatív stressz triggerelése, az apoptotikus MAPk és JNK3 útvonal aktiválása által a neuronpusztulás felgyorsítása. Emellett fokozhatják az APP expresszióját vagy az A β N-terminális végéhez kötődve annak aggregációját indukálják. Emellett ismertek a tau protein hyperfoszforilációját triggerelő mechanizmusok is (Vasefi et al., 2020).

Összefoglalóan megállapítható, hogy a fertőző ágensek és a toxinok akár közvetlenül, akár közvetve szerepet játszhatnak az oxidatív stressz kiváltásában vagy a gyulladást

elősegítő citokinek termelődésének aktiválódásában, ami által apoptózishoz vezetnek, mely által a neurodegeneratív betegségek kialakulásában, mint kóroki tényezők szerepelnek, vagy a már kialakult neurodegeneráció progresszióját súlyosbítják. Több kórokozó együttes jelenléte a neurodegeneratív folyamat kialakulását tovább gyorsíthatja, a progresszióját pedig tovább súlyosbíthatja (Licastro & Porcellini, 2021).

A neurodegenerációban szerepet játszó ágensek közül az alábbiakban a *Herpes simplex vírus 1-es* típusára és a *Treponema pallidumra* helyezük a hangsúlyt, mivel a saját vizsgálatainkban ezekkel foglalkoztunk részletesen.

I.2.5.a.) Herpes simplex vírus 1

A *Herpes simplex vírus* (továbbiakban HSV) a Herpesviridae családba tartozó neurotrofikus, neuroinvaszív vírus, amelynek számos faja van, köztük a *Herpes simplex vírus 1-es* típus (továbbiakban *HSV-1*) és *Herpes simplex vírus 2* (továbbiakban *HSV-2*). A *HSV-1* világszerte elterjedt. A 65 év feletti lakosság 60-90%-ánál vírus ellenes IgG szeropozitivitás igazolható. Elsődleges célpontjai az epithelsejtek. Latens formában a perifériás idegrendszerben, az idegdúcokban évekig-évtizedekig is megmaradhatnak, és főként az immunrendszer gyengülésekor reaktiválódnak. A reaktiváció vírusszaporodáshoz és akut fertőzéshez vezet (Harris & Harris, 2015) (Sait et al., 2021). A *HSV-1* esetenként közvetlenül a központi idegrendszerbe is betérjedhet és encephalitishez vezethet. A HSV encephalitis súlyos kórkép, gyakorisága 2-4 eset/1 millió ember/év. PCR-vizsgálatokkal a sporadikus Alzheimer-kórban szenvedőknél és a 65 évnél idősebeknél egyaránt 70-100%-ában latens *HSV-1*-et mutattak ki (Jamieson et al., 1991; Looker et al., 2015). A *HSV-1* jelenlétét elsődlegesen az AK predilektív agyi régióiban, többek között a temporalis kéregben és a hippocampusban mutatták ki. A *HSV-1* DNS nagyobb arányban volt kimutatható az AK-ban igazolt A β -plakkokban, az idősebb egyének kontrollcsoportjához képest (Harris & Harris, 2015 Laval & Enquist, 2021).

Az akut fertőzést vagy reaktivációt jelző anti-*HSV-1* IgM antitest titerek számos tanulmányban korreláltak az amyloid- β_{1-40} és amyloid- β_{1-42} izoformák plazmaszintjeivel (Féart et al., 2011), az AK kialakulásának magasabb kockázatával, ami arra utal, hogy a *HSV-1* okozta akut fertőzés vagy a későbbi reaktiválódása részt vesz az AK

patogenezisében, ami az agyban az A β plakkok felhalmozódásához vezet. Amennyiben a *HSV-1* fertőzés apolipoprotein-E ϵ 4 (APOE ϵ 4) alléllal társul, az AK kialakulásának kockázata 12-szeresére nő (Lin et al., 1995).

Az alternatív és klasszikus komplement útvonalak aktiválódása, a vér-agy gátat érintő változások egyaránt hajlamosíthatják a fertőzésekre az AK-ban szenvedő betegeket, illetve bizonyos kórokozók az immunrendszer kikerülésével krónikus infektív állapotot tartanak fent, melyeknek szintén szerepük lehet az agyban az AK-t meghatározó A β lerakódásában és a tau protein hyperfoszforilációjában is (Wyss-Coray & Rogers, 2012).

Az általunk is vizsgált *HSV-1* szisztémás fertőzés útján jut el az elsődleges fertőzés helyéről az agyba. A szisztémás fertőzés így évekkel, évtizedekkel megelőzheti a demencia kialakulását. A fertőzések korai szakaszban történő felismerése a kórokozó központi idegrendszerbe történő bejutását meggátolhatja, így a demencia kialakulását is megelőzheti. Ez a megfigyelés is azt támasztja alá, hogy az agyi neurodegeneratív folyamatok tüneteinek megjelenését megelőzően évekkel-évtizedekkel korábban már jelen lehetnek a perifériás idegrendszerben azok az elváltozások, kóros proteinek, melyek prionszerű terjedés által az agyba jutva okoznak tüneteket.

I.2.5.b.) *Treponema pallidum*

A syphilit okozó *Treponema pallidum* (továbbiakban *T. pallidum*) egy spirochaeta, mely okozta fertőzéseket szintén összefüggésbe hozták az AK patogenezisével (Miklossy, 2015). Bár a syphilis előfordulása az antibiotikum terápiák fejlődésével párhuzamosan csökkent, a részleges vagy hiányos antibiotikum-kezelés azonban lehetővé teszi a *T. pallidum* túlélését és fennmaradását a központi idegrendszerben. A primer fertőzést és a jellegzetes fekélyes elváltozásokat hónapoktól évekig tartó latencia időszak követi, a perzisztáló spirochaeták neurosyphilit okozhatnak, amelynek különböző megjelenési formái vannak: tünetmentes, meningealis és meningovascularis neurosyphilis, generalizált paresis és tabes dorsalis. A *T. pallidum* külső membránjából hiányzik a lipopoliszacharid, a Gram-negatív baktériumokban található gyulladáskeltő glikolipid, és alacsony az integrálmembrán-fehérjék sűrűsége is, ami lehetővé teszi, hogy a baktérium kevésbé aktiválja az immunrendszert, gyulladást és

krónikus központi idegrendszeri fertőzést okozzon (Radolf et al., 2016). A központi idegrendszer érintettsége a fertőzés bármelyik szakaszában előfordulhat. Jellemző neuropatológiai elváltozásai az agyhártyának és a leptomeningealis ereknek a gyulladása, illetve a gummák jelenléte (Deckert M. 2015). A spirochaeta telepek jellemzően az agykéregre, a kérgi és leptomeningealis erekre lokalizálódnak, morfológiájuk a neuritikus plakkokhoz hasonló (Miklossy, 2015). Tanulmányok igazolták, hogy a spirochaeta-specifikus antigének és DNS-ek az A β -plakkokkal asszociáltan fordulnak elő, emellett több A β izoforma jelenléte is kimutatható volt a spirochaeta kolóniákban, valamint az agykérgi és leptomeningealis érfalakban lerakódott A β -plakkokban (Miklossy, 2015). Igazolták *T. pallidum* fertőzött betegeknél az AK kialakulásának fokozott kockázatát is (Maheshwari és Eslick 2015).

Ugyanakkor mindeztől szisztematikus elemzések arra vonatkozóan nem történtek, melyek az AK és más neurodegeneratív proteinopathiák előfordulási gyakoriságának meghatározására irányultak volna neuroinfekcióban szenvedő betegeknél.

Vizsgálatunk során célul tűztük ki a neurodegeneratív proteinopathiák gyakoriságának és eloszlásának vizsgálatát a HSV-encephalitishez, illetve neurosyphilishez társuló, fertőzés okozta akut vagy krónikus gyulladásban szenvedő betegeknél.

I.3. Neurodegeneratív kórképek korszerű osztályozása

A neurodegeneratív proteinopathiák osztályozása elsődlegesen a klinikai tüneteken, az érintett agyi régiókon és sejttípus(ok)on, a kóros fehérjéken, a betegség etiológiáján, a genetikai rendellenességeken és az életkoron alapul. Meghatározó tényező továbbá az egyes kórképekre jellemző stádiumbeosztás és a jelenleg ismert biomarkerek klinikai relevanciája is.

I.3.1. Klinikai tünetek szerinti osztályozás

Klinikai fenotípus esetében a tünetek szempontjából meghatározó lehet a kognitív hanyatlás, a mozgászavar vagy ezek együttes előfordulása. Kognitív tünetek esetében a thalamocorticalis rendszer, a dorsolateralis prefrontalis kör subcorticalis érintettsége a domináns, míg a mozgászavarok esetében a cortico-subcorticalis köröknek van szerepük,

de pl. Amyotrophiás laterálszklerózisban a felső motoneuron lézió önmagában okoz mozgászavart. A neocortexből kiinduló információk a basalis ganglionokon, thalamuson át visszacsatolásra kerülnek, így kis fehérállományi/ basalis ganglion területi lézió is jelentkezhet a cortex érintettségét mutató klinikai tünetekkel.

A klinikai tünetek alapján történő csoportosítás:

- a. *Kognitív hanyatlás, dementia a vezető tünet:* AK, nem AK-típusú dementiák, ahol a diffúz corticalis atrófia dominál: 1) Lewy-testes dementia (LTD), 2) CJB, 3) Frontotemporális dementia (FTD). Az FTD olyan klinikai gyűjtőfogalom, melynek háttérében neuropatológiai, neuroradiológiai és neuropszichológiai szempontból frontotemporalis lobaris degeneráció (FTLD) észlelhető. Több altípusa ismert: 1) a viselkedés zavarával járó forma (bvFTD), 2) beszédzavarral járó formái: PPA – Primer progresszív afázia, PNFA – Progresszív non-fluens afázia és az SD – Szemantikus dementia.
- b. *Mozgászavarral, testtartás zavarával járó kórképek:*
 - *Myoclonus, TIC, blepharospasmus, hyperkinesis, hypokinesis a vezető tünetek:* PK, Multiszisztémás atrófia (MSA), Huntington-kór (HK), Progresszív supranuclearis paresis (PSP).
 - *Ataxia domináns megjelenési forma:* Spinocerebellaris ataxiák (SCA), domináns ataxia szindrómák (pl.: Dentatorubral-Pallidoluysonian Atrophy, DRPLA) és epizódikus ataxia szindrómák (Episodic Ataxia Type 1 (KCNA 1 gén mutáció) és Episodic Ataxia Type 2 (CACN1A gén mutáció)).
 - *Izomműködés zavara, izomgyengeség, atrophia az elsődleges:* Amyotrophiás laterálszklerózis (Amyotrophic Lateral Sclerosis - ALS), Primer laterálszklerózis (Primary Lateral Sclerosis - PLS), Progresszív bulbaris bénulás (Progressive Bulbar Palsy - PBP), Pseudobulbaris bénulás (Pseudobulbar Palsy), Progresszív Izombénulás (Progressive Muscular Atrophy), Gerinceredetű izomsorvadás (Spinal Muscular Atrophy), Kenendy-szindróma (Kennedy's Disease), melyekhez kevert formák is csatlakoznak, mint pl. Motoneuron-betegség – Frontotemporalis dementia spektrum (Motoneuron disease – Frontotemporal dementia, MND-FTD).

Az ALS és MND variánsokon kívül a kórképekhez, a progressziójuk során, szinte minden esetben szövődik kognitív deficit és mozgászavar (Kovacs, 2015).

I.3.2. Anatómiai felosztás

A fehérjezárványok szekvenciális anatómiai eloszlási mintázatot mutatnak. Adott kórképre jellemzőek azon predilekciós helyek, ahol a neuron károsodása, majd pusztulása bekövetkezik, így minden kórkép gyakorlatilag régióspecifikusnak tekinthető, melyhez sejtspecificitás is társulhat, melyet a szakirodalom, mint a szelektív vulnerabilitás elve említ (Halliday et al., 2011).

Az anatómiai régiók érintettsége szempontjából meghatározó felosztás:

- *Corticalis érintettség:* frontalis, temporalis, parietalis, occipitalis, motoros corticalis területek.
- *Limbikus rendszer érintettsége:* hippocampus, entorhinalis kéreg, amygdala, olfactoros kéreg, anterior cingularis kéreg.
- *Subcorticalis struktúrák érintettsége:* basalis ganglionok, agytörzsi magvak, thalamus.
- *Kisagyi érintettség:* kisagyi cortex, kisagyi magvak.
- *Gerincvelő alsó motoros neuronjainak az érintettsége.*

A dorsolateralis, az orbitofrontalis, a medialis prefrontalis körök és a limbikus rendszer károsodása esetén elsődlegesen a kognitív funkciók (executív, verbális, személyiségi, iniciatíva aktivációs, visuo-spacialis) és a memóriefunkciók érintettek. A subcorticalis struktúrák betegsége dominánsan mozgászavarokban jelentkezik. Hangsúlyozandó azonban, hogy az egyes kórképek anatómiai érintettsége a kezdeti szakaszban élesen elkülöníthető, a betegség progressziójával további anatómiai struktúrák is involválódnak és így a klinikai tünetek is kombinálódnak (Kovacs, 2015).

I.3.3. Neuropatológiai és citopatológiai alapú felosztás

A neurodegeneratív kórképek fenotípusait sejtalapú vulnerabilitás mintázat is meghatározza aszerint, hogy neuron, astroglia és/vagy oligodendroglia érintettség áll-e fenn. Meghatározó, hogy a neuronok és szinapszisok milyen mértékben, milyen

anatómiai régiót érintve pusztulnak, ehhez a folyamathoz milyen mértékű mikroglia aktiváció, reaktív astrogliosis társul. Ezen elváltozások konvencionális festési technológiával egyértelműen láthatóvá tehetőek. A neurodegeneráció szelektivitásával és súlyosságával a betegségek klinikai fenotípusai is korrelálnak. További csoportosítási szempont, hogy a kóros fehérjék intracellulárisan és/vagy extracellulárisan rakódnak-e le a betegség-specifikus anatómiai régiókban és sejttypus(ok)ban. **(Lásd 1. táblázat)** Ezen elváltozásokat immunhisztokémiai festéssel értékeljük, így fontos, hogy a diagnosztikai munka során az egyes betegségekre jellemző, dominánsan érintett régiókat mindenképpen megvizsgáljuk (Kovacs G., 2015). Az egyes kórképeknél leginkább érintett anatómiai régiókat a későbbiekben részletezzük.

1. táblázat: Kóros fehérjék extra- és intracelluláris eloszlása a központi idegrendszeren belül és kívül (saját készítésű táblázat).

Lokalizáció/protein	Központi idegrendszeren belüli patológia	Központi idegrendszeren kívüli lokalizáció
<i>Extracelluláris</i>		
Aβ	szenilis plakk; érfal (CAA)	
PrP	szinaptikus; perineuronális; perivakuolaris lerakódás	lép, vázizomzat, perifériás idegek, spinális gyökök, autonóm ganglionok
<i>Intracelluláris</i>		
Tau	neuron: neurofibrilláris köteg vagy golyó alakú zárvány; oligodendroglia: „coiled-body”, globularis glia zárvány; astroglia: astrocyta-plakk, „tufted” astrocyta	
α-synuclein	neuron: Lewy-test, Lewy-neurit; gliasejtek	szív-érrendszer, gastrointestinalis rendszer
TDP-43	neuron; gliasejtek	
FUS	neuron; gliasejtek	

I.3.4. Kóros proteinek szerinti felosztás

I.3.4.1. Tau

A mikrotubulus-asszociált protein tau gén (*MAPT*) által kódolt mikrotubulus-asszociált fehérje, mely a neurodegeneratív betegségekben az egyik leggyakrabban előforduló proteinek számát. A *MAPT* a 17-es kromoszóma hosszú karján helyezkedik el (17q21). A tau fehérje főként a neuronokban (axonálisan) expresszálódik és csak nyomokban fejeződik ki az astrocytáknak és az oligodendroglia-sejteknél. Fontos szerepe van a mikrotubulusok szerkezeti stabilizálásában, a tubulin polimerizáció serkentésében, az axonális transzport szabályozásában, az intracelluláris szignál-transzdukciókban, valamint nem elhanyagolható a neuronok fejlődésére kifejtett hatása sem (Buée et al., 2000). A tau fehérje, foszforilációs mechanizmus útján az apoptózis szabályozásában is részt vesz (Wang & Liu, 2008). A tau proteineknek 6 izoformája expresszálódik az agyban, a *MAPT* gén 2., 3. és 10. exonjainak alternatív splicing mechanizmusa útján. Az egyes izoformák elkülönítésének alapja az amino-terminálisan elhelyezkedő 29 vagy 58 aminosavból álló insert, illetve a karboxi-terminálison lévő 31 aminosav repeat. A fejlődés során ezek az izoformák eltérő mértékben expresszálódnak (Lee et al., 1989). A 10. exon kiesése három izoformát hoz létre három ismétlődő mikrotubulus doménnel (3 ismétlődő tau), a 10. exon bevonása pedig három izoformát generál négy mikrotubulus ismétlődő doménnel (4 repeat tau) (Arendt et al., 2016).

A 3-repeat (3R) és/vagy 4-repeat (4R) izoformák dominanciája alapján:

- 3-repeat tau-immunpozitív inclusions (zárványok) elsődlegesen a neuronokban,
- 4-repeat tau-immunpozitív inclusions a neuronokban és gliasejteknél egyaránt,
- 3-repeat és 4-repeat immunpozitív inclusions elsődlegesen neuronokban.

A four-repeat (4R) tauopathiák csoportjába tartozó kórképek: Progresszív Supranukleáris Paresis (PSP), Corticobasalis Degeneráció (CBD), Argyrophil Grain Betegség (AGB), Globuláris Gliális Tauopathia (GGT). A Pick betegség 3R tauopathia. 3R + 4R tauopathia az elsődleges életkorral összefüggő tauopathia (Primary Age Related Tauopathy - PART) és annak demenciával társuló formája a neurofibrilláris köteg demencia (Tangle only dementia-TOD). AK-ban a társuló tau patológia szintén 3R + 4R izoformákból áll. Egy új tanulmány a tau filamentek atomi szerkezete alapján is felosztja a kórképeket

(Shi et al., 2021). A tau protein hyperfoszforilációja a mikrotubulus destabilizációját okozza, mely a sejtfolymatokat kedvezőtlenül befolyásolja (Kovacs, 2015).

I.3.4.2. α -synuclein

A 4. kromoszóma hosszú karján elhelyezkedő (4q21.3-q22) *SNCA* gén által kódolt, 140 aminosavból álló fehérje, mely az agyban nagy koncentrációban expresszálódik, elsődlegesen a preszinaptikus végződésekből, illetve nagyszámban kapcsolódik a szinaptikus vezikulákhoz is. Elnevezése is arra vezethető vissza, hogy legnagyobb koncentrációban a nukleáris és a szinaptikus régióban fordul elő (Maroteaux et al., 1988). Tagja a β és γ -synucleint is magába foglaló családnak. Az α - és a β -synuclein főként az idegvégződésekben, a neocortexben, a hippocampusban, a striatumban, a thalamusban és a cerebellumban fordul elő. α -Synuclein azonban az idegrendszeren kívül is expresszálódik (izomszövet, máj, vese, tüdő, szív, here, erek fala, agyvíz, vérplazma, vérelemzke, lymphocytá, vörösvértest). A főként intracellulárisan lokalizálódó γ -synuclein elsődlegesen a perifériás idegrendszerre jellemző, azonban a központi idegrendszerben is megtalálható (primer szenzoros, szimpatikus, motoros neuronok – illetve a szaglóhám), illetve rosszindulatú tumorokban is expresszálódik az α -synucleinhez hasonlóan (Burré et al., 2018).

Az α -synuclein legfontosabb funkciói a központi idegrendszerben: szerepe van a szinaptikus plaszticitásban, a neurotranszmitterek szintézisében és felszabadításában, a vezikuláris transzportban, az oxidatív stressz résztvevője, foszfolipáz inhibitor, a szinaptikus vezikulák mobilizációját és a membránforgalmat is befolyásolja, úgynevezett „bölcső protein” (Cheng et al., 2011).

A kóros konformációt mutató α -synuclein fehérjében a szerin 129-es pozíciójában rendellenes foszforiláció található (Goedert, 2001). A szolubilis, monomer α -synuclein a szinaptikus vesikulumok foszfolipid membránjához kötődik, α -helikális struktúrát vesz fel. Patológias körülmények között azonban a korábban részletezettek szerint β -redők képződnek, a neuronális filamentumoknak és a gliális zárványoknak a fő összetevőjét képezve az úgynevezett α -synucleinopathiákban.

A 61-95. aminosavakat tartalmazó α -synuclein fragmentumot azonosították az AK szenilis plakkaiban is, és non-A β komponensnek (NAC) nevezték el (Burré et al., 2018).

Az α -synuclein szerepe az alábbi kórképek esetében tisztázott (α -synucleinopathiák): PK, Lewy-testes dementia, Multiszisztémás Atrófia (MSA). Egy új tanulmány a kóros filamentek molekuláris szerkezete alapján is felosztja a α -synucleinopathiákat (Yang et al., 2022). További kórképek, ahol α -synuclein patológia található: agyi vasfelhalmozódással járó neurodegeneráció bizonyos formái, *LRKK2* gén bizonyos mutációi.

A *SNCA* gén missense mutációi, a gén duplikációja, triplikációja PK-val és Lewy-test patológiával társul. Az *SNCA* gén szabályozó faktorainak polimorfizmusa predisponál PK kialakulásra és ez összefüggésben lehet a betegség korai megjelenésével is.

I.3.4.3. TDP-43

Az 1-es kromoszóma rövid karján (1p36.22) lévő TDP gén (*TARDBP*) kódolja a 494 aminosavból álló erősen konzervált, TDP-43 (TAR DNS-kötő protein 43 - transactive response DNA binding protein 43 kDa) magi fehérjét. A TDP-43 élettanilag a neuronális- és glia sejtmagokban expresszálódik, és fontos szerepet tölt be a transzkripció és a splicing szabályozásában, valamint számos sejtfolyamatban, beleértve az mRNS stabilizálását is. Patológias körülmények között a TDP-43 a sejtmagokból a citoplazmába transzportálódik, ahol aggregátumokat képez. További genetikai rendellenességek, melyek a TDP-43 patológiával állnak kapcsolatban: progranulin gén és a 9. kromoszóma *C9orf72* génje (Neumann & Mackenzie, 2019).

I.3.4.4. FUS és FET fehérjék

A FET fehérjék az RNS-kötő fehérjék családjába tartoznak, melyek központi szerepet töltenek be a génexpresszió szabályozásában, az mRNS/mikroRNS feldolgozásában, beleértve az alábbi fehérjéket, melyekből ered maga a FET elnevezés is: FUS (Fused in sarcoma), EWSR1 (Ewing's sarcoma RNS-kötő fehérje 1), TAF 15 (TATA-kötő protein asszociált faktor 15). A FET proteinek főként a sejtmagban helyezkednek el, azonban a sejtmag-citoplazma közötti transzportjuk is lehetséges. Bizonyos tanulmányok szerint a FET proteinek képesek egymással kapcsolatba lépni, komplexeket is képezni (Neumann et al., 2011). A FET/FUS-proteinopathiák az esetek kis hányadát teszik ki, és jelenleg a

FET gének mutációi nem tekinthetők vezető etiológiának. A FUS gén mutációit azonban a familiáris amyotrophiás laterálszklerózisban etiológiai faktorként tartják számon (Vance et al., 2009).

I.3.4.5. Amyloid- β

Az A β az amyloid prekursor fehérjéből (APP) származik, melynek termelődését a 21. kromoszóma hosszú karján lévő *APP* gén (21q21.3) szabályozza. 21-es kromoszóma triszómiában (Down-kór) az AK előfordulása emiatt gyakoribb. Az amyloid plakkok fő alkotóelemei az amyloid prekursor proteinből (APP) képződő két fő peptidforma, az A β 40 vagy A β 42. AK-ban a plakkok többféle izoforma keverékét tartalmazzák. A plakkok elhelyezkedése fokális és diffúz is lehet. Az A β Cerebralis Amyloid Angiopathia (CAA) esetében az erek falában is lerakódhat, a kapilláris és nem-kapilláris érhálózatot is érintve. Az A β fiziológias szerepe: szinaptikus plaszticitás, sejtadhézió szabályozása (Fitzjohn et al., 2001). Az A β kóros oligomerjeinek felszabadulását főként a túltermelés okozza, mely több úton jöhet létre: *APP*-gén duplikálódik, proteolitikus mechanizmus többlet szabadít fel a membránból, elégtelen az elimináció. További gének, melyek az A β akkumulációjával és a családi halmozódást mutató AK-hoz kapcsolódnak a 14. kromoszóma hosszú karján (14q24.3) lévő presenilin-1 (*PSEN1*) és az 1. kromoszóma hosszú karján (1q31-q42) lévő presenilin-2 (*PSEN2*) (Cacace et al., 2016).

I.3.4.6. Prion Protein

A 20-as kromoszóma rövid karján található (20p12-ter) *PRNP* gén által kódolt, 253 aminosavból álló fehérje, sejt felszíni glikoprotein, amely foszfatidil inozitol horgonnyal kapcsolódik a sejt felszínhez, az extracelluláris tér felé nézve. A PrP élettani funkciói közül kiemelendő: kalcium ion és réz ion anyagcsere szabályozása, a szaglás, a memória és a kognitív funkciók szabályozása, proliferáció és apoptózis szabályozása, immunmechanizmusok regulációja, oligomer A β megkötése, cirkadián ritmus szabályozása, neuronális szignál transzdukcióban részvétel. A celluláris prion fehérjének az endoplazmás reticulumban egy transzmembrán formája is ismert, melynek megnövekedett expresszióját hozzák összefüggésbe a neurodegeneratív folyamatokkal

(Song et al., 2013). A celluláris PrP protein kóros, proteáz rezisztens, β -redőkből álló formája a PrP^{Sc} (Sc: scrapie) rendkívül ellenálló mind a kémiai anyagokkal, mind a magas hőmérséklettel és az ultrahely sugárzással szemben is. A prionbetegségek klinikopatológiai heterogenitásának hátterében a PrP különböző konformációs változatai állnak (Wadsworth & Collinge, 2011).

I.3.4.7. Egyéb

Fentiekén kívül számos olyan betegség ismert, melyekért felelős fehérjeaggregátumok nem ismertek, és számos olyan örökletes neurodegeneratív betegség is létezik, melyek kialakulásában más fehérjeaggregátumok játszanak szerepet. Például a trinukleotid ismétlődő rendellenességek (pl. polyglutamin expanzióval járó Huntington-kór, néhány spinocerebelláris ataxia, spinális és bulbaris izomsorvadás, DRPLA), valamint ritka, öröklött rendellenességek, beleértve a neuroserpinopathiát, a ferritinnel összefüggő neurodegeneratív betegségeket és a családi agyi amyloidózist (Forrest & Kovacs, 2023). Összefoglalóan megállapítható továbbá, hogy a protein alapú felosztás átfedést mutathat a klinikopatológiai felosztással, melyre példa az FTLD, mely különböző proteinopathiákkal társulhat, illetve számos génmutáció vezethet a kórkép kialakulásához. **(Lásd 2. táblázat)**

2. táblázat: Neurodegeneratív kórképek összefoglaló táblázata a leggyakoribb kódoló gének érintettsége és a társuló kórképek elnevezése szerint (saját készítésű táblázat).

Rövidítések: PSP: Progressive supranuclear palsy, AGB Argyrophil grain betegség, CBD: Corticobasal degeneration, GGT: Globular glial tauopathy, PiD: Pick's disease, TO-CI: Neurofibrillary tangle-only cognitive impairment, FTDP: Frontotemporalis dementia and parkinsonism, PK: Parkinson-kór, DLB: Diffúz Lewy-test betegség, MSA: Multiszisztémás atrophia, ALS: Amyotrophias laterálszklerózis, PNFA: Progressive nonfluent aphasia, SD: Semantic dementia, aFTLD-U: atypical Frontotemporal degeneration with ubiquitinated inclusions, NIFID: Neuronal intermediate filament inclusion disease, BIBD: Basophilic inclusion body disease, AK: Alzheimer-kór, CJB: Creutzfeldt-Jakob betegség, FFI: Fatal Familial Insomnia, GSSB: Gerstmann-Sträussler-Scheinker betegség.

Proteinopathia	Kórkép megnevezése	Releváns gén(ek)
Tauopathia		<i>MAPT (MTBT1, FTDP 17)</i>
4R-tau protein	PSP, AGB, CBD, GGT	
3R-tau protein	PiD	
4R és 3R tau protein	TO-CI	
4R, 3R vagy 3R+4R	FTDP-17	
α-synucleinopathia	PK, DLB, MSA	<i>SNCA (NACP, PARK1)</i>
TDP-43 proteinopathia	ALS	<i>TARDBP, programulin, C9orf72</i>
	FTLD, bvFTD	
	PNFA, SD	
FUS/FET proteinopathia		<i>FUS/FET</i>
	FTLD-FUS	
	FTLD-U, NIFID	
	BIBD	
Amyloid- β és tau proteinopathia	AK	<i>APP, PSEN-1, PSEN-2</i>
PrP proteinopathia	sCJB	<i>PRNP</i>
	gCJB	
	vCJB	
	iCJB	
	FFI, sFFI; GSSB; Kuru	
Trinukleotid repeat betegségek	Huntington-betegség	<i>HTT (HD, IT15)</i>
	Spinocerebellaris ataxiák	<i>ATXN1 (SCA1)</i>
	Friedrich's ataxia	<i>FXN (FARR, FRDA)</i>
	Dentatorubral-pallido-Luysian atrophia	<i>DRPLA (ATN1)</i>
	Spinobulbar muscular atrophia	<i>AR (HUMARA, SMAX 1)</i>

I.3.5. Stádiumok/fázisok szerinti felosztás

Az egyes kórképek osztályozása különféle stádiumok/fázisok szerint is lehetséges, melyet az határoz meg, hogy az adott kórkép esetében mely anatómiai régiók érintettsége igazolható. Ennek alapját a kóros fehérjék prionszerű terjedését alátámasztó tézisek adják. AK-ban az A β és a tau fehérjék, PK-ban az α -synuclein megjelenése a betegség egyes szakaszainak megfelelő sztereotíp útvonalat követi. A tauopathiák és a TDP-43 proteinopathiák bizonyos formáira is jellemző a kóros fehérje prionszerű-terjedése, pl. AML-ben, vagy FTD-ban.

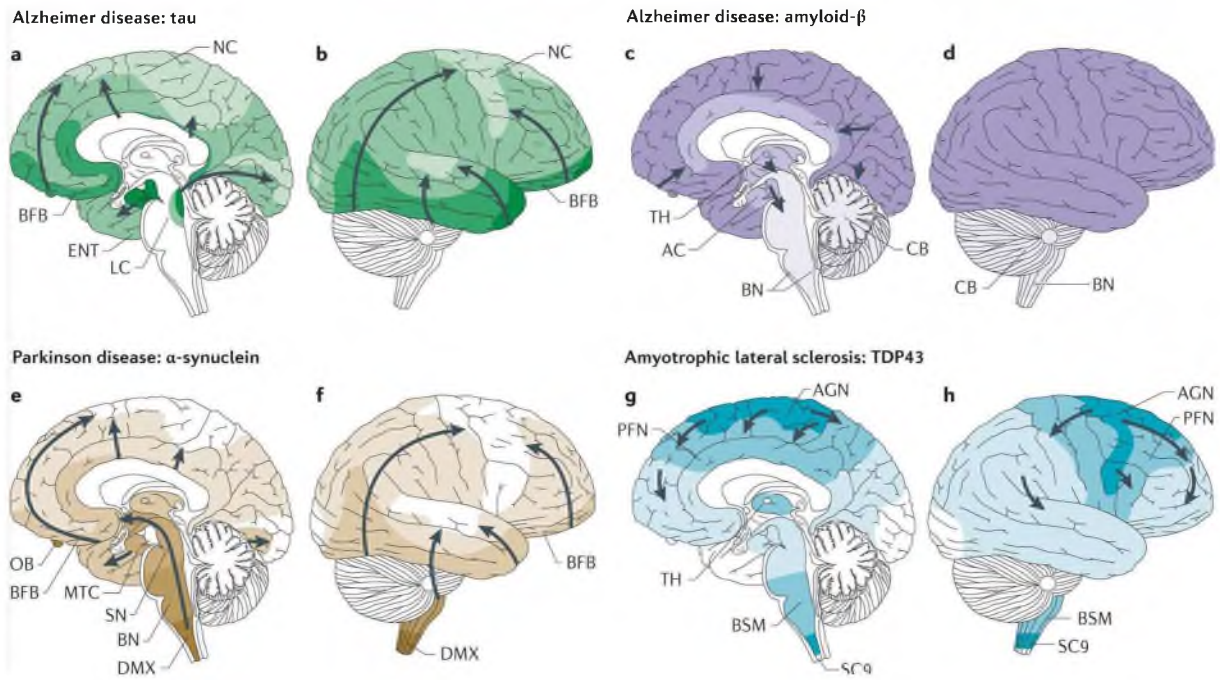
Neuroanatómiai stádium felosztás Alzheimer-kór esetén:

AK-ban az A β plakkok terjedése a neocortex-hippocampus-basalis ganglion-cerebellum, míg a tau fehérje a limbikus rendszer-neocortex útvonalat követi.

Heiko Braak és Eva Braak nevéhez köthető az AK **tau patológiájának**, a neurofibrillaris kötegek (Neurofibrillary tangle, NFT) eloszlási mintázatának leírása (Braak & Braak, 1991). Az NFT, illetve az NT (neuropil thread), mely utóbbiak a neuronok nyúlványaiban (dendrit, axon) rakódnak le, elsődlegesen az entorhinalis kéregben, a temporalis lebeny mediális felszínén jelennek meg, majd a limbikus rendszeren át terjednek a neocortex felé. A három fő stádium további 2-2 alstádiumra osztható: I-II: entorhinalis; III-IV: limbikus; V-VI: neocorticalis szakasz. **(1. ábra a,b)** A dementia az utolsó szakaszban, a neocortex érintettsége esetén jelenik meg.

Heiko Braak az A β megjelenését három szakaszra osztotta: A-szakaszban az isocortex basalis területei; B-szakaszban az isocortex asszociációs területei érintettek; C-szakaszban az isocortex egészében érintett, beleértve a sensoros és motoros területeket is. **(1. ábra c,d)**

Az A β depozitumok neuropatológiai megjelenése vonatkozásában Thal 5 fázist különít el az anatómiai régiók érintettsége alapján (Thal et al., 2002): 1. fázisban a neocortexben, 2. fázisban az allocortexben, 3. fázisban a középagyban, 4. fázisban az agytörzsi magvakban, 5. fázisban az agytörzsi magvak kifejezettebb érintettsége mellett a kisagyban is megjelennek az A β plakkok.



1. ábra: Alzheimer-kór és Parkinson-kór tau, amyloid- β és α -synuclein megoszlásának Braak szerinti stádium felosztása.

a,b: Tau aggregátumok megoszlása Alzheimer-kórban.

c,d: Amyloid- β plakkok megoszlása Alzheimer-kórban.

e,f: α -synuclein megoszlása Parkinson-kórban.

Rövidítések: LC: locus coeruleus, NC: neocortex, ENT: entorhinalis cortex, BFB: basalis frontalis régió, TH: thalamus, AC: allocortex, CB: cerebellum, BN: agytörzsi magvak, OB: bulbus olfactorius, MTC: mesiotemporalis cortex, SN: substantia nigra, DMX: nervus vagus dorsalis nucleusa.

(Forrás: J. Brettschneider et al., Spreading of pathology in neurodegenerative diseases: a focus on human studies. *Nat Rev Neurosci.* 2015 Feb; 16(2): 109–120.)

Neuroanatómiai stádium felosztás Parkinson kór esetén:

PK esetében a Braak – és McKeith-féle stratégiai felosztás terjedt el.

Braak-féle stádiumfelosztás szerint (Braak et al., 2003) **(1. ábra e,f)** :

- 1-es stádium: A IX. és X. agyideg motoros magjai és/vagy az intermedier reticularis zóna mutat eltérést (nyúltvelőre lokalizálódik).
- 2-es stádium: A nyúltvelő mellett a híd tegmentuma mutat pozitív eredményt.
- 3-as stádium: Középgyi lokalizáció is, a substantia nigra compact régiója is érintett.
- 4-es stádium: A 3-as stádium lokalizációi mellett a mesocortex ad pozitív eredményt (transentorhinális kéreg, allocortex-CA2 plexus).
- 5-ös stádium: Neocortex is érintett az előbbi régiók mellett, főként a szenzoros areák.
- 6-os stádium: A neocortex érintettsége a primer szenzoros és motoros kérgi területeket is egyaránt érinti.

McKeith a középgyi érintettsége után a limbikus rendszer, majd a neocortex érintettségét jelöli meg terjedési útvonalként.

Az α -synucleinopathiák, így PK esetében is felmerült a α -synuclein prion-szerű terjedése a bulbus olfactoriusból, vagy a gyomor-bél idegrendszeréből (nervus vaguson keresztül) az agytörzsön át a neocortexig. J.Y. Li és munkatársai 2008-ban egy tanulmányukban bizonyították továbbá azt is, hogy a Lewy-testek a gazdaszervezetről átterjedhetnek a beültetett sejtekre is (Li et al., 2008). Két PK-ban szenvedő alany esetében, akik hosszasan (11-16 év) túlélték a magzati mesencephalicus dopaminerg neuronok beültetését, a transzplantált sejtekben α -synuclein pozitív Lewy-testeket mutattak ki.

A klinikai és patológiai stádiumok egymásnak megfelelő összehangolása alapján véleményezhető, hogy a patológiailag Braak 1-2-es stádium (McKeith agytörzsi fázis) klinikailag a preklinikai fázisnak felel meg, azaz a mélyben már zajlanak a kóros folyamatok, de azokhoz még érdemi, vizsgálható tünetek nem társulnak. Braak 3-4-es stádiumban (McKeith limbikus fázis) már érintett a substantia nigra is, így klinikailag a motoros tünetek már megjelenhetnek (kezdeti szakaszban még nem típusos), míg Braak 5-6-os stádiumában (McKeith neocorticalis fázis) a neocortex érintettségét klinikailag a motoros tünetek mellett a nem-motoros szimptomák megjelenése jellemzi.

A diagnózis felállítása szempontjából zavaróak lehetnek az α -synuclein pozitív Lewy-testekhez társuló egyéb patológiák okozta tünetek is, melyek a betegség megjelenését atípusossá tehetik.

Az egyes kórképeknél részletesebben tárgyalt folyamat segített megérteni a neurodegeneratív kórképek preklinikai/preszimptomás szakaszát, mely a neuroprotektív terápiák szempontjából meghatározó, a terápiás ablakot akár 8-10 évvel is meghosszabbíthatná. Elsődleges cél a preklinikai esetek kiszűrése lenne pl. biomarkerek segítségével, vagy rutin biopsziás mintákban kóros fehérjék kimutatásával.

Az AK-hoz és PK-hoz hasonló szekvenciális mintázatokat további neurodegeneratív kórképekben is leírtak (Forrest & Kovacs, 2023), melyek részletes tárgyalása jelen dolgozat kereteit meghaladják.

I.4. Életkorral összefüggő neuropatológiai eltérések

A várható élettartam növekedése miatt egyre fontosabbá válik az életkorral összefüggő kognitív hanyatlás patogenezisének megértése. Az öregedő agyban is megfigyelhetők tau, TDP-43, α -synuclein és A β patológiák, melyek önmagukban nem feltétlenül társulnak klinikai tünetekkel, de hozzájárulhatnak a kognitív hanyatlás kialakulásához. Az alábbiakban az egyes fehérjéket érintő legfontosabb kórképeket emeljük ki.

I.4.1. Tau patológia az öregedő agyban

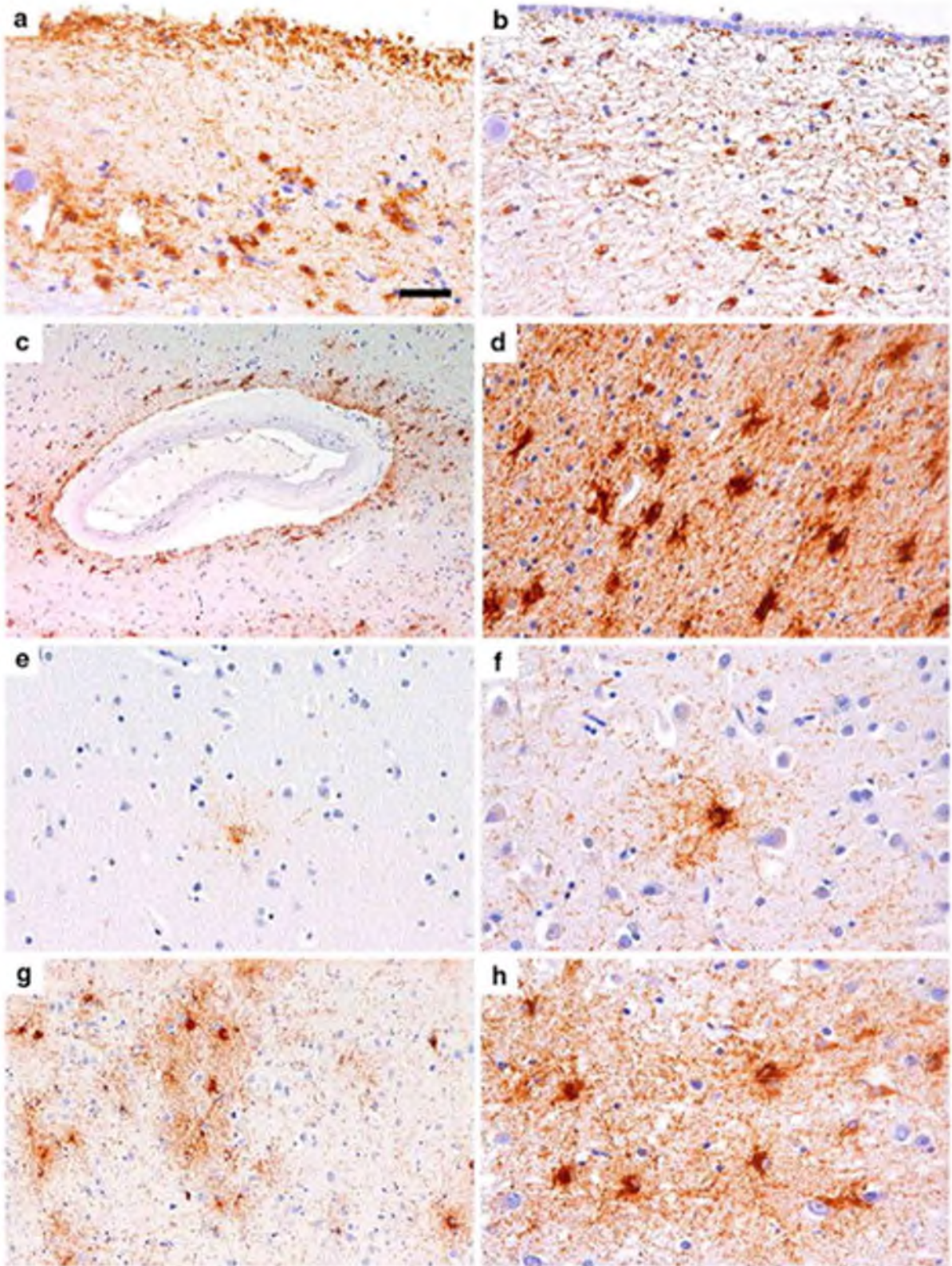
Argyrophil grain betegség (AGB): Gyakori, túlnyomórészt életkorral összefüggő tauopathia, amelyet a dendritekben, valamint az oligodendrogliaokban argyrophil és tau-immunopozitív szemcsék, illetve oligodendroglialis testek jellemeznek, főképp a mediális temporalis lebenyben (Braak & Braak, 1998). Gyakran ko-patológia, de önálló kórkép is lehet.

Elsődleges életkorral összefüggő tauopathia (Primary age-related tauopathy-PART): Gyakori életkorral összefüggő tauopathia 60 év feletti egyéneknél, amelyet Braak neurofibrilláris kötegek (NFT) \leq IV stádium (súlyos hippocampális érintettség) jellemez, kevés A β plakkal vagy plakkok nem is azonosíthatóak, így nem merítik ki az AK-ban szükséges neuropatológiai kritériumait (Crary et al., 2014). A hippocampalis CA2

régióban nagyobb sűrűségben figyelhető meg NFT (Jellinger, 2018). PART előfordulhat neurológiai szempontból egészséges egyéneknél, és enyhe kognitív hanyatlás tüneteit mutató személyeknél is. Utóbbi közé tartozik a Tangle-only associated cognitive impairment (TO-CI) is. Jelenleg még nem tisztázott, hogy minden PART idővel biztosan AK-ba vagy TO-CI kórképbe torkollik-e vagy sem. Azok a nézetek, melyek azt vallják, hogy idővel AK, vagy TO-CI fejlődik ki, azt erősítik, hogy a PART ezen kórképek előszobájának tekinthető (Duyckaerts et al., 2015; Jellinger et al., 2015).

Életkor függő tau-astrogliopathia (Aging-related tau astrogliopathy, ARTAG): 2016-ban ismertették azokat a konszenzusokat, melyek főként a 60 évnél idősebb egyének agyában talált tau-immunpozitív astrocyták osztályozását és nomenklatúráját tárgyalják (Kovacs, Ferrer, et al., 2016). Az ARTAG-nak 5 típusa ismert: szürkeállományt érintő, fehérállományt érintő, dominánsan perivascularis, szubpiális és szubependimális lokalizációjú. **(2. ábra)**

Két astrocyta típus jellemzi őket: thorn-shaped (tövis-alakú) és granular fuzzy (apró szemcsés tau immunreaktivitás). Az ARTAG osztályozása a regionális és szubregionális érintettségen, illetve az astrogliopathia mértékén alapul. Az ARTAG előfordulhat izoláltan is, de gyakrabban figyelhető meg neurodegeneratív kórképekhez társultan, mint más tau patológia (Kovacs et al., 2017). Az ARTAG kialakulása szempontjából dominánsan érintett agyi régiók: temporalis medialis lebeny, különösen az amygdala, illetve az előagy basalis régiói. Az ARTAG eloszlása és típusa a normál öregedési folyamatok és a neurodegeneratív betegségek közötti széles skálán mozog. Például idős egyéneknél az ARTAG predilekciós helye a basalis előagy, AK-ban a lobaris fehérállomány, míg FTLD-tau esetében a neocorticalis szürkeállomány. Ezen túlmenően, az ARTAG különböző típusai esetén a klinikopatológiai entitások, a halálkor, az agysorvadás mértéke, az agykamrák tágulata, Braak neurofibrilláris stádiuma és a CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) kritériumok is eltérőek (Nolan et al., 2019). Az ARTAG klinikai jelentősége még további vizsgálatokat igényel (Kovacs et al., 2020).



2. ábra: ARTAG típusokat mutató összefoglaló ábra.

Tau immunpozitív astrocyták subpialisan (a) és subependymalisan (b), perivascularisan (c).

Fehérállományi típus (d). Szürkeállományi típus: önálló astrocyta (e, f), clusterekbe rendeződve (g, h). (Forrás: GG Kovacs et al. Aging-related tau astroglial pathology (ARTAG): harmonized evaluation strategy. *Acta Neuropathol.* 2016 January ; 131(1): 87–102.)

I.4.2. TDP-43 patológia az öregedő agyban

Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy neuropathological change (LATE-NC): Jellemzően előrehaladott életkorhoz (80 év felett) társul, és kognitív hanyatlásban szenvedő egyéneknél is megtalálható. A TDP-43-immunpozitív neuronális citoplazmazárványok és/vagy disztrófiás neuritek a mediális halántéklebenyben jelennek meg. LATE-NC eseteiben hippocampus sclerosis is megfigyelhető. A hippocampus sclerosis 20%-ban 85 év feletti korosztályban fordul elő. Jellemzője a hippocampus CA1 régióban és a subiculumban a neuronok elvesztése és a gliosis, melyek mértéke nem áll arányban az AK során megfigyelhető neuropatológiai elváltozásokéval, és szinte minden esetben társul hozzá TDP-43 patológia is (Nag et al., 2015).

I.4.3. Amyloid- β patológia az öregedő agyban

Az A β plakkok kialakulása legkorábban az 5.-6. évtizedre tehető, az egyének kb. 10%-ánál figyelhetőek meg. A kór előrehaladtával az előfordulása és magasabb Thal fázisba sorolása is gyakoribb.

I.4.4. Cerebrovascularis betegségek az öregedő agyban

A cerebrovascularis betegségek (CVB) szintén gyakoriak és az incidentális patológia csoportját is gazdagíthatják. Prevalenciájuk az életkor előrehaladtával növekszik. 2016-ban megalkották a Vascular Cognitive Impairment Neuropathology Guidelinet (VCING) acélból, hogy az érrendszeri károsodások kognitív hanyatlásban való szerepe jobban tisztázható legyen (Skrobot et al., 2016). A VCING szerint az alábbi patológiai elváltozásoknak lehet prediktív szerepe a kognitív hanyatlás szempontjából: leptomeningealis CAA, nagy infarktus, lacunaris infarktus, mikroinfarktus, arteriolosclerosis, a perivascularis tér kiszélesedése és myelin veszteség. A cerebrovascularis betegségek hozzájárultak a kognitív hanyatláshoz 3 meghatározó tényező kombinációja alapján: legalább 1 nagyobb infarctus (>10 mm), közepesen súlyos/súlyos occipitalis leptomeningealis CAA, közepesen súlyos/súlyos arteriosclerosis az occipitalis lebeny fehérállományában. A vascularis elváltozásokat,

melyek a kognitív hanyatlás szempontjából jelentőséggel bírhatnak, több-infarktusos dementiának, stratégiai infarktusnak vagy subcorticalis vascularis encephalopathiának is nevezik.

I.5. Vegyes patológiák osztályozása

I.5.1. Vegyes patológiák csoportosítása

Vegyes kórképek (patológiák) alatt azt értjük, hogy egy domináns neuropatológiai entitás mellett jelen van egy vagy több további nem domináns neuropatológiai, illetve cerebrovascularis elváltozás, esetlegesen egyéb patológia. A társuló klinikai fenotípus figyelembevételével is, az alábbi 3 csoportot különítjük el (Forrest & Kovacs, 2023):

Alacsony szintű kísérő patológiák: különböző proteinopathiák és/vagy CVB korai patológiás stádiummal vagy fázissal; specifikus klinikai fenotípussal nem társul (pl.: corticalis ARTAG és az agytörzsi túlsúllyal megjelenő Lewy-testek).

Egy súlyos patológia és további alacsony szintű kísérő patológiák: a klinikai fenotípus kialakulásához elegendő egy fő proteinopathia és további, legalább egy alacsony szintű egyidejű proteinopathia és/vagy CVB (pl.: AK és fehérállományi ARTAG).

Kettő (vagy több) súlyos patológia: Bármelyik neuropatológiai elváltozás önmagában elégséges a klinikai fenotípushoz, melyekhez alacsonyabb szintű patológiák is társulhatnak (pl.: FTLD-tau és FTLD-TDP egyidejű fennállása).

I.5.2. A vegyes patológiát mutató esetek előfordulása

A vegyes patológiát mutató esetek elsősorban 65-80 év feletti idősebb egyéneknél figyelhetőek meg, figyelembe véve azt is, hogy a vizsgálati kohorszok főként ezekből a korcsoportokból kerülnek ki. Ugyanakkor egyre több olyan közlés jelenik meg, melyek a vegyes kórképek 65 év alatti életkorban való megjelenését támasztják alá. A legújabb tanulmányok a szövettani, immunhisztokémiai, biokémiai és genetikai módszerek kombinációját alkalmazzák a vegyes kórképek spektrumának értékelésére.

Ezen tanulmányoknak sikerült a kevert kórképek korábban alulértékelt komplex konstellációit is feltárni. A vegyes kórképek elterjedtsége azt támasztja alá, hogy akár kognitív károsodással együtt járó, akár anélküli esetekben, a fehérjék lerakódása az öregedés során is előfordul, függetlenül a neurodegeneratív betegségektől (Karanth et al., 2020). Az életkorral összefüggő patológiák már jelen vannak a későbbi kezdetű neurodegeneratív betegségek megjelenésekor. Így a vegyes kórképek száma az életkor előrehaladtával és a hosszabb túlélési idővel is növekszik. Bizonyos neurodegeneratív kórképekre inkább jellemző a vegyes patológiai kép, míg mások kevésbé kombinálódnak.

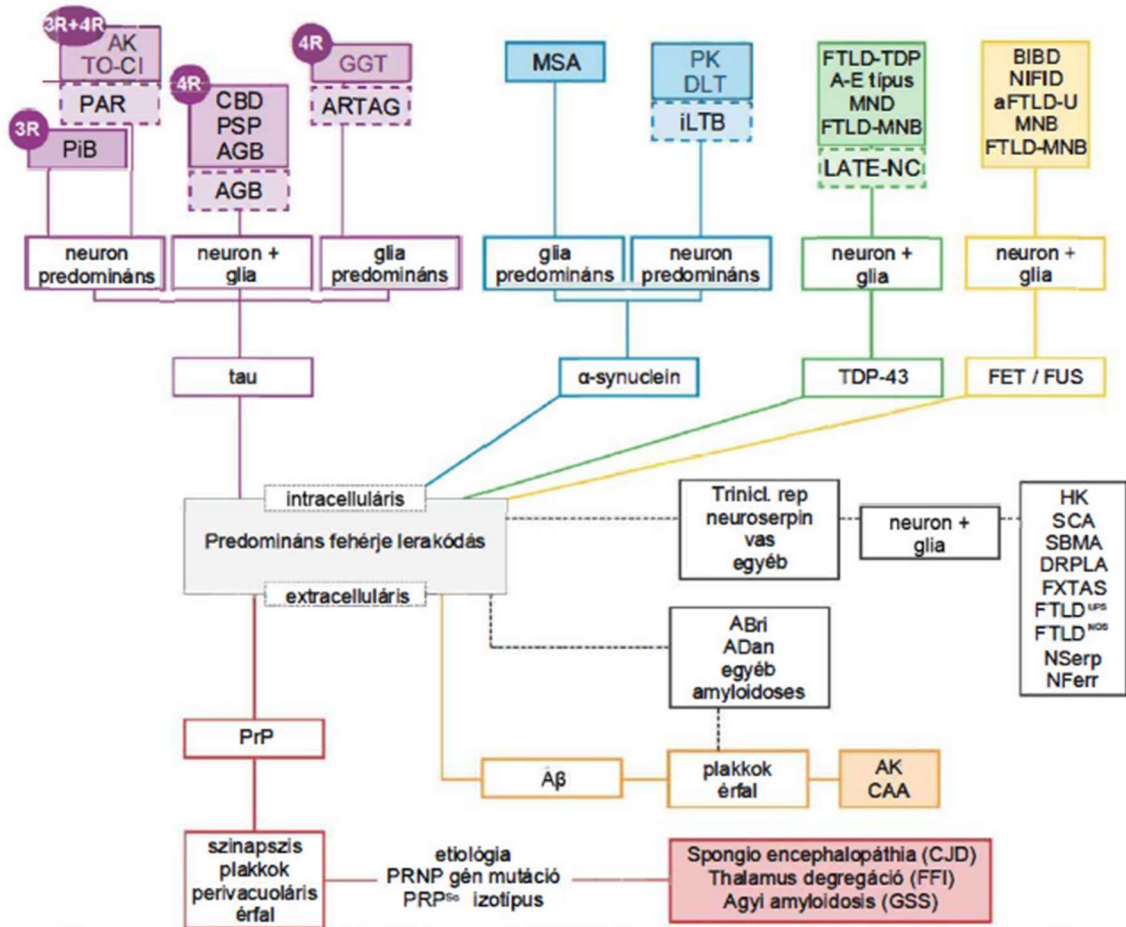
I.5.3. Klinikopatológiai összefüggések vegyes patológiát mutató esetekben

A 80 év feletti egyéneken végzett magas boncolási esetszámok igazolták, hogy az egyidejű patológiák növelik a kognitív károsodás és a demencia kockázatát, és a betegség gyorsabb lefolyását okozzák (Power et al., 2018). Egy közelmúltbeli tanulmány kimutatta, hogy egyetlen további patológia jelenléte 20-szorosára növeli az enyhe kognitív károsodásból a dementiába való átmenet esélyét (McAleese et al., 2021). Patológiák együttes fennállása a klinikai fenotípust is módosíthatja, melyre példa, hogy LATE-NC és AK patológia együttes előfordulása súlyosabb klinikai tünetek formájában jelenik meg, mint akkor, ha az egyes patológiák külön-külön vannak jelen.

I.6. Klinikai relevancia, biomarkerek

A neurodegeneratív kórképek preklinikai, a prevenció szempontjából legfontosabb szakasza nem vizsgálható. Nem ismert olyan biomarker, mely a betegségek korai, a klinikai tüneteket sem okozó szakaszában specificitása és szenzitivitása alapján a neurodegeneratív folyamatok minél korábbi jelzőfaktora lehetne (Forrest & Kovacs, 2023). A kóros fehérje aggregátumok vezettek el a betegségspecifikus biomarkerek fejlesztéséhez is (pl. liquor A β -szint; liquor tau-szint), melyek közül néhány már a klinikai gyakorlatban is használható a betegségek diagnosztizálásához, prevenció célú, szűrővizsgálat formájában történő bevezetésük az elkövetkező években várható (Hansson, 2021; Teunissen et al., 2022).

A neurodegeneratív kórképek kóros proteinek alapján történő felosztását az **3. ábrán** foglaltuk össze, figyelemmel az öregedő agyban megfigyelhető elváltozásokra is.



3.ábra: Neurodegeneratív kórképek altípusainak, valamint az öregedéssel összefüggő patológiáknak kóros fehérjék szerinti felosztása (saját fordítás Forrest SL et al., 2023 cikke alapján).

Rövidítések: *aFTLD-U* (Atípusos Frontotemporalis lobaris degeneráció ubiquitin inclusiával); *AGB* (Argyrophil grain betegség); *ARTAG* (Öregedéssel összefüggő tau astrogliopathia); *AK* (Alzheimer-kór); *BIBD* (Basophil inclusion body disease); *CAA* (Cerebralis amyloid angiopathy); *CBD* (Corticobasalis degeneráció); *CJD* (Creutzfeldt-Jakob Disease); *DLB* (Dementia Lewy-testekkel); *DRPLA* (Dentatorubralis-pallidoluisian atrofia); *FET/FUS* (FET fehérjecsalád); *FTLD* (Frontotemporalis lobaris degeneráció); *FTLD^{nos}* (FTLD, tovább nem osztályozott); *FTLD^{UPS}* (FTLD ubiquitin-proteozóma rendszer); *FXTAS* (Fragilis X-kromoszóma asszociált tremor/ataxia szindróma); *GGT* (Globularis gliális tauopathia); *HK* (Huntington-kór); *iLBD* (incidentális Lewy-test betegség); *LATE-NC* (Limbikus predomináns öregedéssel összefüggő TDP-43 encephalopathia-neuropatológiai elváltozások); *MNB* (Motoneuron betegség); *MSA* (Multiszisztémás atrofia); *NFerr* (Hereditær ferritinopathia); *NSerp* (Neuroserpinopathia); *NIFID* (Neuronális intermedialis filament inclusio betegség); *PART* (Primer életkorral összefüggő tauopathia); *PK* (Parkinson-kór); *PiB* (Pick-betegség); *PSP* (Progresszív supranuclearis bénulás); *PrP* (Prion protein); *SBMA* (Spinalis-bulbaris izomatrófia); *SCA* (Spinocerebellaris ataxia); *TDP-43* (TAR DNS-kötő protein 43); *TO-CI* (Tangle-only associated cognitive impairment).

A leggyakoribb kevert patológiák: AK-neuropatológiai elváltozások (tau and A β), PART, AGB és ARTAG (tau), LATE-NC (TDP-43) és Lewy-test betegség (α -synuclein). Az öregedéssel összefüggő állapotokat a szaggatott szegélyű halmazok jelzik.

I.7. Az értekezésben vizsgált neurodegeneratív kórképek

I.7.1. Alzheimer-kór

Történeti áttekintés

Alois Alzheimer német pszichiáter 1888-ban a frankfurti elmegyógyintézetben Franz Nissl kollégájával együttesen tanulmányozta az agykéreg kóros elváltozásainak anatómiáját. Ebbe az intézetbe került felvételre 1901. november 25-én Auguste Deternek nevezett 51 éves asszony, akinek az esetleírása alapján született meg az AK leírása, amit a „felejtés betegségének” nevezett maga Alzheimer. 1906-ban, Auguste Deter halálakor, agyának boncolását is elvégezte és már ekkor kimutatta az AK-t meghatározó A β plakkokat és neurofibrilláris „tangle”-t.

Etiológia

Az AK okai még pontosan nem ismertek, azonban számos a betegség kialakulásának fokozott kockázatával járó rizikófaktort ismerünk, melyek nem befolyásolható és befolyásolható csoportokra oszthatóak:

Nem befolyásolható rizikófaktorok: életkor, női nem, genetika, családi anamnézis. A familiáris AK (FAD-Familial Alzheimer’s Disease) esetében számos gén érintettsége ismert, mint például *PSEN 1*, *PSEN-2*, *APP*.

Befolyásolható rizikófaktorok pl.: magas koleszterinszint, magas vérnyomás, kevés testmozgás, intellektuális tevékenységek hiánya.

Neuropatológiai jellemzők

Makroszkópos elváltozások: Legjellemzőbb az agyi atrophia a frontális, a limbikus kéreg és az asszociációs területek dominanciájával. A tekervények elvékonyodnak, a sulcusok kimélyülnek. Az atrophias területek felett a lágyburok megvastagszik, opálos. Az artéria basiláris és az artéria carotis interna ágrendszerének atherosclerosisisa jelen lehet, különösen 65 év felett, azonban ez nem szükségszerű velejárója.

Kórszövettani elváltozások: Az AK-t az extracellulárisan lerakódó A β plakkok, valamint a foszforilált tau fehérje intraneuronális akkumulációja jellemzi. Az A β és a tau patológia gyakran sztereotíp mintát követ. Társultan előfordulhat a CAA mindkét formája (kapilláris és nem-kapilláris) is, azonban ez nem szükségszerű velejárója a folyamatoknak.

Az A β és a tau patológiára jellemző stádiumbeosztást a I.3.5. alfejezetben ismertettük. A CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) kritérium argyrophyl neurit plakk meglétéén is alapul, mely az A β immunmorfológiának csupán csak egy része. Az agyban A β depozitum tau patológia nélküli detektálása nem elegendő az AK diagnózisának felállításához.

Az AK korrekt diagnózisának felállítása a National Institute on the Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) „ABC” score-ja alapján történik (**3. táblázat**), az alábbiak szerint:

Score „A” - A β depozitumok által érintett agyi régiók alapján,

Score „B” - a tau-pozitív neurofibrillumok előfordulása szerint,

Score „C” - az argyrophil neurit plakkok előfordulása alapján.

Az így kapott score értékek alapján az AK okozta neuropatológiai elváltozásokat öt csoportba lehetséges osztani: 1) nem látható elváltozás, 2) alacsony, 3) közepes vagy 4) és 5) súlyos. Utóbbi esetében meghatározó a CERAD score értéke.

3. táblázat: NIA-AA score AK-ban (Forrás: B.T. Hyman et al., 2012: National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease, saját fordítás)(Hyman et al., 2012)

Aβ akkumuláció (A) (Thal-fázis)	Neuritic plakk (C) (CERAD Score)	Braak 0 =B0 I vagy II = B1	Braak III vagy IV = B2	Braak V vagy VI = B1
0=A0	nem látható=C0	kizárható	kizárható	kizárható
1 vagy 2=A1	nem látható vagy ritka=C0 vagy C1 közepes vagy gyakori=C2 vagy C3	alacsony	alacsony mérsékelt	alacsony mérsékelt
3=A2	bármelyik C	alacsony	mérsékelt	mérsékelt
4 vagy 5=A3	C0 vagy C1	alacsony	mérsékelt	mérsékelt
4 vagy 5=A3	C2 vagy C3	alacsony	mérsékelt	magas

Klinikai tünetek

Az AK kezdeti tünete általában az enyhe memóriazavar (az elfelejtett nevek, dátumok vagy helyek felidézésének nehézsége), mely a betegség előrehaladásával egyre súlyosabb és általánosabb lesz, és a beteg egyre nagyobb segítségre szorul a mindennapi tevékenységek elvégzésénél is. A betegség tünetcsoportjait a memóriazavarok (új információk rögzítésének, emlékezésnek, korábban megtanult dolgok felidézésének zavara) mellett kognitív zavarok (problémamegoldó képesség, nyelvi képességek zavara), pszichés tünetek (a betegek személyiségének, viselkedésének zavara, zavarodottság, ingerlékenység), valamint a későbbi szakaszban a motoros funkciók, koordinációs és mozgásbeli képességek zavara, károsodása jellemzi. Ez alapján az AK 7 szakaszra osztható: 1. Mielőtt a tünetek megjelenének. 2. Enyhe feledékenység. 3. Érzékelhető memóriazavar. 4. Több, mint egyszerű emlékezetkiesés. 5. Csökkent Önállóság. 6. Súlyos tünetek. 7. Fizikális kontroll hiánya.

Diagnózis

Az AK diagnózisának kritériumait 2011-ben vizsgálták felül és alkottak új rendszert az 1984-es kritériumrendszerhez képest, melynek új szempontjai az alábbiakban foglalható össze:

- korai, preklinikai fázis klinikai tünetek nélkül,
- közepes mértékű kognitív hanyatlás fázisa,
- a dementia szakasza.

Az 1984-es kritériumok elsődlegesen a memóriavesztésre fókuszált, míg a 2011-es kritériumrendszer részletesebben elemzi az Alzheimer-dementia és más, egyéb betegségek okozta dementiák közötti különbségeket, vagy éppen egyéb olyan betegségekre is hangsúlyt fektet, melyek az AK-t befolyásolhatják, mint például érrendszeri betegségek. Kiemeli továbbá a biomarkerek fontosságát is. AK-ban az A β liquor koncentrációja csökken, míg a tau fehérje (különösen a foszforilált formája) koncentrációja megemelkedik. PET vizsgálattal lehetőség nyílik az A β (C11-PIB, florbetaben, florbetapir, flutemetamol tracerekkel) és a tau kimutatására is, azonban ezen vizsgálatok Magyarországon jelenleg igen korlátozottan vagy egyáltalán nem elérhetőek. Az AK diagnózisában a képalkotó vizsgálatok közül a koponya MR a választandó eljárás, mely szenzitíven jelzi a medialis temporális képletek sorvadását.

Az előbbieket figyelembevételével javasolták 2018-ban az ATN klasszifikáció (amyloid, tau, neurodegeneráció) bevezetését is, mely az amyloid-, a tau- patológia, a neurodegeneráció, a neuronpusztulás és az ezek kimutatásában szerepet játszó biomarkerek minőségi és mennyiségi változóinak kombinációja alapján állít fel alcsoportokat (Jack et al., 2018).

I.7.2. Parkinson-kór

Történeti áttekintés

Az AK után a második leggyakrabban előforduló neurodegeneratív kórkép az α -synucleinopathiák csoportjába tartozó PK, melynek incidenciája 0,1-0,2%. A kórkép a nevét James Parkinsonról kapta, Jean-Martin Charcot nevezte át 60 évvel később a

Parkinson által „reszkető bénulásnak” (Paralysis agitans) nevezett tünetegyüttest (Kempster et al., 2007).

Etiológia

A PK kialakulásában a genetikai faktorok mellett számos tényezőnek tulajdonítottak szerepet: mérgező anyagok (szén-monoxid, mangán, légszennyezettség), műanyag hulladékokból származó partikulumok okozta szennyezettség, a gyomor-bélrendszerben/légzőrendszerben zajló krónikus gyulladások, eszméletvesztéssel járó fejsérülések (Tysnes & Storstein, 2017).

A klinikai parkinsonismus létrejöttében jelenleg kb. 21 génnek tulajdonítanak kóroki szerepet, néhányat mindeztáig csak 1-2 család esetében tudtak igazolni. A klinikai gyakorlatban a leismertebbek: *PARK2* (*parkin*), *PARK6* (*PINK1*), *PARK7* (*DJ-1*), *PARK8* (*LRRK2*). Az *SNCA* gén genetikai eltéréseit azonban számos populációban igazolták. Pontmutációi ritkán autoszomális domináns kórformát eredményeznek. A promoter régió és a gén 3' végének polimorfizmusai a sporadikus esetekben ismertek, és rizikófaktornak is tekinthetők. A genetikai hátterű PK-os esetekre jellemző, hogy a sporadikus esetekhez képest fiatalabb életkorban indulnak.

Neuropatológiai jellemzők

Makroszkópos elváltozások: Az agy boncolása során specifikus eltérések nem mutatkoznak, de a substantia nigra, a locus coeruleus és a nervus vagus motoros magjának depigmentáltsága esetlegesen látható a betegség előrehaladottabb szakaszában.

Kórszövettani elváltozások: A PK-t elsődlegesen a substantia nigra dopamintermelő neuronjainak a pusztulása, valamint az α -synuclein tartalmú Lewy-testek megjelenése jellemzi. Az α -synuclein, a korábbiakban részletezettek alapján azonban más neurodegeneratív kórképekben is jelen van.

Mikroszkóposan a neuronvesztés, gliosis, neuronális inklúziók és a pigmentált magok területén neuromelanint tartalmazó macrophágok jelenléte figyelhető meg. A substantia nigra pars compacta részében enyhe neuronvesztés a normál öregedési folyamatokhoz is kapcsolódik, míg a ventralis régiók neuronpusztulása a PK-hoz köthető.

A PK-ban jellemző neuronális inklúziót, a Lewy-testet 1912-ben Fritz Heinrich Lewy (idős korában Frederic Henry Lewy) írta le, melyek típusosan 5-25 mikron átmérőjűek, sűrű denz maggal és ekörül halványabb eosinophil festődésű *halo*-val bírnak a sejttestben, és jellemzőjük az aszimmetrikus megjelenés. A PK kezdeti szakaszában elsősorban a substantia nigrában, a nervus vagus dorsalis motoros magjában, a nucleus basalis Meynert-ben, a locus coeruleusban fordul elő, míg a későbbi szakaszban diffúzan megjelenik az agyban.

Redlich által 1930-ban leírt, a Lewy-testeknél nagyobb, halványabb eosinophil festődésű „pale body”-kat a Lewy-testek előalakjának tartják.

Az immunhisztokémiai vizsgálattal egyértelműen kimutatható Lewy-neuritek a Lewy-testekhez hasonló filamentumokat tartalmaznak az idegsejt nyúlványaiban, melynek fő alkotóeleme szintén az α -synuclein. A klinikai diagnózis felállításakor – a motoros tünetek megjelenésekor - a substantia nigra neuronjainak jelentős része már elpusztult, így a prodromális szakasz évekkel-évtizedekkel korábban megelőzi a klinikai tünetek megjelenését. A boncolások 10-12%-ában, 60 év feletti egyéneknél Lewy-testek is kimutathatóak a kórszövettani vizsgálat során úgy, hogy a klinikai adatokban PK náluk nem szerepelt. További tisztázást igényel, hogy ezen esetek lennének-e megfeleltethetőek a PK úgynevezett preklinikai fázisának, minél korábbi kimutathatóságuk a prevenció megkezdése céljából lehet fontos.

Klinikai tünetek

A tüneteket két nagy csoportra bonthatjuk, a mozgással összefüggő *motoros tünetekre* (pl. tremor, rigiditás, hypokinesia/bradykinesia/akinesia, végtag ügyetlenség stb.) és a *nem-motoros tünetekre*, mely utóbbiak háttérében a noradrenerg, szerotonerg és kolinerg neurotranszmitter rendszerek érintettségének van szerepe (pl. alvászavar, autonóm működési zavarok, hyposmia/anosmia stb.) A motoros és nem-motoros tünetek jelenléte, súlyossága a betegség lefolyása során változik.

A betegség legfontosabb szakaszai: preklinikai, prodromális, korai, előrehaladott, késői komplikált. A PK progresszív neurodegeneratív betegség, azonban a lefolyás egyénenként eltérő. PK esetében is megfigyelték, hogy számos betegséggel társul (hypercholesterinaemia, diabetes mellitus). Hasonló eredményre jutott egy magyarországi kutatás is, melyben 2004-2016. közötti időszakban 5209 beteg adatait

dolgozták fel (Szabolcs et al., 2019). Friss adatok PK esetében sem állnak rendelkezésre, a KSH adatai 2009-től érhetőek el. A nemenkénti és korcsoportonkénti megoszlás hazánkban is hasonló a nemzetközi megfigyelésekhez. A férfiak nagyobb számban érintettek, és a betegség főként a 40 év feletti korosztályban jelentkezik.

Diagnózis

A diagnózis felállítása a klinikai kép, a képalkotó vizsgálatok eredménye és a biokémiai markereken alapszik, olyan teszteken, melyek a kóros α -synuclein kimutatását képesek megcélolni (pl. „alpha-synuclein seed amplification assay”, α Syn-SAA). A napi rutin gyakorlatban a klinikai kép a legmeghatározóbb.

A klinikailag PK-ként diagnosztizált esetek egy részében a postmortem vizsgálatok utólagosan eltérő diagnózist igazolnak, így PK esetében is a korrekt diagnózishoz a neuropatológiai vizsgálat nélkülözhetetlen.

Az MDS (Movement Disorders Society) 2015-ben (Postuma et al., 2015) a PK diagnosztikai kritériumrendszerét megújította. A tüneteket, jeleket és vizsgálati eredményeket három fő csoportba osztották: támogató kritériumok, kizáró kritériumok és „red flag”-ek. Klinikailag akkor tekinthető megalapozottnak a PK diagnózisa, ha legalább két támogató kritérium fennáll, sem kizáró kritérium, sem „red-flag” (pl. gyors progressziójú járászavar, korai bulbaris tünetek) nincsen.

A biztos diagnózis alapjául továbbra is azonban a motoros/nem-motoros tünetek megjelenése, a terápiára adott jó válasz és a plusz tünetek hiánya szolgál.

A koponya CT/MRI általában normális. Tapasztalt neuroradiológus megfelelő szekvenciákkal végzett MRI vizsgálat során észlelheti a substantia nigra területi „fecskefarok jel” hiányát, ez azonban nem specifikus elváltozás, így a diagnózis felállítására önmagában nem alkalmas. A limbikus rendszert és a cortexet érintő atrophia esetlegesen megfigyelhető PK-ban, a hippocampus és a medialis temporalis lebeny érintettsége elsődlegesen DLB-re utal. PET és SPECT szintén hasonlóan előnyös lehet. Az MDS kritérium rendszer a preszinaptikus dopaminerg rendszer funkcionális képalkotását hangsúlyozza (DaTSCAN). A klinikai diagnózis felállításának része lehet továbbá a kórházi körülmények között elvégezhető levodopa teszt is. További kiegészítő vizsgálatokra egyénre szabottan is szükség lehet, pl. tremorometria, urológiai kivizsgálás, elektrofiziológia.

I.7.3. Emberi prionbetegségek

Történeti áttekintés

A prionbetegségek története több, mint 200 évre nyúlik vissza. Elsődlegesen a juhoknál és a kecskéknél figyelték meg az állandó viszketésérzéssel, étvágytalansággal, jelentős mértékű fogyással és végül halállal végződő betegséget, melyet ma is surlóként hívunk. A *prion* elnevezés Stanley Benjamin Prusiner, amerikai neurológustól és biokémikustól származik, aki 1982-ben publikálta, hogy a surlóként nem vírus, hanem csak fehérjét tartalmazó ágens okozza. Így alkotta meg a prion kifejezést: PRION – Proteinaceous Infectious Particle.

Azt is tisztázta, hogy az emberi Creutzfeldt-Jakob betegséget, a szarvasmarhák kergemarha kórját és az Új-Guineában leírt kurut szintén PrP-ek okozzák. Stanley Benjamin Prusiner a prionfehérjék felfedezéséért 1997-ben orvostudományi Nobel-díjat kapott (Prusiner, 1982).

A betegség szerzői elnevezése Hans Gerhard Creutzfeldt (Creutzfeldt, 1989) és Alfons Maria Jakob (Jakob, 1989) nevéhez fűződik. Alfons Maria Jakob egyik esetéből hetven évvel később végzett genetikai vizsgálat a PrP génben a 178-as kodonnál igazolt mutációt (Triarhou, 2009).

A kóros prion protein

A normál PrP (PrP^C- celluláris) dominánsan neuronálisan termelődik, azonban egyéb sejtekben is megfigyelhető. A normál PrP proteáz szenzitív, mérete 33-35 kDa. A fehérjét elsőként surlóként (scrapie) fertőzött hörcsög agyából sikerült kinyerni, így a kóros PrP jelölése, a PrP^{Sc} – scrapie, a birkák surlókéjára utal. A prionbetegség fennálltához normál PrP^C jelenléte mellett intercelluláris és interindividuális transzmisszibilitás is szükséges. Még nem tisztázott teljes mértékben, hogy főként a betegség végén fellépő öngerjesztő mechanizmust kofaktorok segítik-e és ha igen, milyen módon és milyen mértékben. A kaszkád mechanizmus során a PrP^{Sc} megköti a PrP^C-t, a PrP^{Sc} exponenciálisan növekvő replikációja jön létre. A prion terjedése szempontjából meghatározó alapvető tényezők: az egyén (gazdaszervezet) PrP genotípusa, a PrP típusa, a PrP mennyisége, és a PrP behatolási kapuja. A behatolási kapu szempontjából a gastrointestinalis rendszer

kulcsfontossággal bír, mivel a lymphatikus rendszerén keresztül a PrP a perifériás idegrendszeren (nervus vagus, splanchnikus rendszer, ganglionok) keresztül is bejuthat a központi idegrendszerbe, mely folyamat visszafelé is lejátszódhat. A PrP ilyen módon történő propagációjának útjai lehetnek: a perineurális limfatikus rendszerben passzív módon, axonalis transzporttal vagy az idegsejtek membránján át „dominó-szerű” konverzióval (Requena & Wille, 2017).

Az emberi prionbetegségek csoportosítása

Az etiológia, a *PRNP* gén mutációi, polimorfizmusa, a klinikopatológiai fenotípusok és a PrP Western blot analízissel nyert jellemzői alapján csoportosítjuk a humán prionbetegségeket, az alábbiak szerint (Kovacs & Budka, 2009):

- Sporadikus/idiopathiás – prionbetegségek 80-85%-a – leggyakoribb forma.
- Genetikai – prionbetegségek 5-15%-a: genetikai Creutzfeldt-Jakob betegség (gCJB), Gerstmann-Sträussler-Scheinker betegség (GSS), örökletes halálos alvászéptelenség (FFI).
- Szerzett – legkritkább formák: variáns-, iatrogén, kuru.

Az emberi prionbetegségek etiológiai tényezői

1) Sporadikus Creutzfeldt-Jakob betegség

Világszerte előfordul. A *PRNP*-gén metionin/valin polimorfizmus okozta homozigóta/heterozigóta forma esetében különbözőség figyelhető meg a betegség életkor szerinti megjelenésében és a betegség klinikai lefolyásában is. A sporadikus Creutzfeldt-Jakob-betegség molekuláris patológiai osztályokba sorolható. Ennek egyik pillére a 129-es kodon polimorfizmusa (metionin-M/valin-V), másik alapeleme a proteázrezisztens PrP Western blot vizsgálattal észlelt mintázata, mely alapján a kóros PrP-nek 1-es (21 kDa) és 2-es (19 kDa) típusa ismert, 1A, 2A, 2B altípusokkal. Az sCJB fenotípusát az határozza meg, hogy a 129-es kodon pozíciójához melyik proteáz rezisztens PrP Western blot mintázat társul. Ezeket a csoportokat eltérő fenotípus, eltérő klinikai megjelenés is

jellemzi, így adott, hogy a különféle alcsoportok esetén más-más anatómiai régiók sérülnek. Ez megmagyarázza az sCJB szerteágazó klinikai megjelenését is.

A 129-es kodon genotípusa és a PrP altípusa mellett, a szövettani jellemzőket és a klinikai fenotípust is figyelembe véve Parchi és munkatársai a sCJB kilenc altípusát különítik el: MM/MV1, VV2, MV 2K, MM/MV 2C, MM 2T, VV1, MM/MV1+2C, MV 2K+2C, VV2+1 (Parchi et al., 2011). Legfőbb szövettani és klinikai jellemzőiket a **4. és 5. táblázatban** foglaltuk össze. A homozigóta forma kockázati tényező az sCJB szempontjából, azonban ez nem jelent biztos megbetegedést. 49 év alatti korosztályban a VV homozigóta aránya nagyobb, míg az MM homozigóta arány 80 év felett emelkedik és éri el akár a 80%-ot is.

4. táblázat: sCJB molekuláris altípusai, legfőbb neuropatológiai és klinikai jellemzői (Forrás: Parchi et al., 2011, saját fordítás)

Molekuláris típus	Hisztológiai jellemzők	Összes eset (%)	Életkor a betegség kezdetekor	A betegség lefolyásának időtartama	Legfőbb klinikai jellemzői
MM/MV1	Diffúz szinaptikus vezikulumok	40	70,1 (48-86)	4,0 (1-24)	Rapidan progrediáló demencia, myoclonus. Ataxia 50%-ban, vizuális zavar 30%-ban. EEG: PSWC (Periodic sharp wave complexes). Liquor 14-3-3 szint emelkedett. MRI: cortex, basalis ganglionok érintettek.
VV2	Perineuronális és cerebelláris plakk jellegű depozitumok	15	64,5 (45-83)	6,3 (3-18)	Ataxiával indul, majd megjelenik a demencia. EEG-n PSWC nincsen. Liquor 14-3-3 szint emelkedett. MRI: basalis ganglionok, thalamus érintettek.
MV 2K	Kuru plakkok	8	65,4 (48-81)	15,8 (5-48)	Ataxia és demencia a meghatározó. Lefolyása hosszú, 2 év is lehetséges. EEG-n PSWC nincsen. Liquor 14-3-3 szint emelkedett lehet. MRI: basalis ganglionok, thalamus érintettek.
MM/MV 2C	Corticalisan konfluáló vakuolák	~1	67,8 (61-75)	20 (12-36)	Kognitív zavar, myoclonus és pyramisjelek a legfontosabbak. Ataxia ritka. EEG-n PSWC nincsen. Liquor 14-3-3 szint emelkedett. MRI-n corticalis érintettség a domináns.
MM 2T	Thalamus és oliva atrófia	~1	52,3 (36-71)	15,5 (8-24)	Alvásképtelenség és pszichomotoros hyperaktivitás a legjellemzőbb. Ataxia, motoros tünet csak lehetséges, nem jellemző. EEG-n PSWC nincsen. Liquor 14-3-3 szint nem emelkedett. MRI: nem jellemző, spektroszkópiával thalamicus gliosis igazolható.

5. táblázat: sCJB molekuláris altípusai, legfőbb neuropatológiai és klinikai jellemzői. (Forrás: Parchi et al., 2011, saját fordítás)

Molekuláris típus	Hisztológiai jellemzők	Összes eset (%)	Életkor a betegség kezdetekor	A betegség lefolyásának időtartama	Legfőbb klinikai jellemzői
VV1	Cortico-striatalis szinaptikus depozitumok	~1	39,3 (24-49)	15,3 (14-16)	Progrediáló demencia, melyet myoclonus és pyramisjelek követnek. EEG-n PWSC nincsen. Liquor 14-3-3 szint emelkedett. MRI-n kiterjedt kortikális érintettség.
MM/MV1+2C	Kevert diffúz szinaptikus depozitumok és corticalisan konfluáló vakuolák	28	68,6 (42-89)	4,0 (1-26)	MM/MV1-hez hasonló tünetek jelentkeznek a PrP ^{Sc} 1-es vagy 2-es típusú depozitumok túlsúlyától függően.
MV 2K+2C	Kevert kuru plakkok és corticalisan konfluáló vakuolák	~3	nincs adat	nincs adat	Nincsenek adatok.
VV2+1	Kevert perineuronális cerebellaris plakkszerű depozitumok és corticospinalis szinaptikus depozitumok	~3	69,3 (59-85)	6,5 (3,5-13)	VV2-höz hasonlóan ataxia és demencia jellemzi.

2) Genetikai Creutzfeldt-Jakob betegség

Öröklésmenete autoszomális domináns. Leginkább az E200K mutációval kapcsolatban állnak rendelkezésre penetrancia vizsgálatok, melynek értéke 59-89% között mozog (Kovacs & Budka, 2009). A pozitív családi anamnézis genetikai variáns esetén is gyakran hiányzik. Előfordulása Magyarországon, Szlovákiához hasonlóan magasabb a világszerte képest, melyet magyarázhat a szlovák néppel való szorosabb kapcsolat és a szlovák nemzetiségű egyének Magyarország keleti országrészekbe történő vándorlása is. A genetikai prionbetegségek csoportjába tartozó GSS és FFI esetén a leggyakoribb haplotípus a P102L-129M.

FFI esetén meghatározó a 129-es kodon homozigóta, illetve heterozigóta variánsa, mely a betegség lefolyásának időtartamát is befolyásolja. Homozigóta variáns esetén 12-18 hónap, heterozigóta variáns esetén 72 hónap túléléssel lehet számolni.

3) Szerzett emberi prionbetegségek

A szerzett emberi prionbetegségek közé soroljuk a iatrogén, a variáns CJB-t és a kuru-t.

Iatrogén CJB-ről akkor beszélünk, ha a kórkép az egyik személyről a másikra orvosi beavatkozás útján kerül átadásra. Az orvosi beavatkozás lehet sebészeti (pl.: agyi mély elektródák beültetése), de egyéb más is (humán növekedési hormon terápia – elsődlegesen a rekombinációs technológiák kifejlesztése előtt, keményburok graft beültetés) (Brown et al., 2012). Az első eset 1974-ben került dokumentálásra, ahol bizonyítottan a betegség átvitelére *cornea* transzplantáció útján került sor (Brown et al., 2012). Rizikótényezőnek tartják az expozíció mellett a 129 kodon MV genotípust.

Variáns CJB altípust 1996-ban írták le elsőként, az Egyesült Királyságban (Ironsides, 2010). A szivacsos agyvelőbántalomban szenvedő szarvasmarhákból származó ételfogyasztást követően fejlődik ki. A fertőzőképes, kóros PrP a lymphoid rendszerben (tonsilla, appendix, lép, bél Peyser-plakkok) magasabb titerben van jelen, mint a többi formánál, így vérátömlesztés útján is átadhatóvá válik, mely a többi formára azonban nem jellemző.

Jellemzően a fiatalabb korosztályt érinti, a betegség kezdetekor az átlagos életkor 29 év, a lefolyása is rövid, átlagosan 14 hónap. A *PRNP* gén 129-es kodon MM homozigóta variánsa hajlamosít a kórkép kialakulására.

Kuru („nevetőkór”): Az elsőként felismerésre került, átoltható spongiform encephalopathia. Kizárólag Pápua Új Guinea Fore törzsénél észlelték, melyben szerepet tulajdonítanak a törzsnél szokásos kannibalizmusnak. A kutatások során a 129 MM genotípusú kodont rizikótényezőként igazolták. Az epidémiával szembeni védőfaktoroként a 129 MV genotípusnak és a *PRNP* G127V mutációnak tulajdonítanak szerepet (Liberski et al., 2019).

Az emberi prionbetegségek főbb klinikai jellemzői

Az emberi prionbetegségekre általánosan jellemző, hogy a bevezető szakaszban mentális problémák mellett cerebellaris tünetek jelentkeznek, melyekhez a szimptomás szakaszban dementia és myoclonus is társul, mely utóbbiakat tremor, parkinsonismus, hypotonia, spasztikus vagy rigoros tónusfokozódás súlyosbít. Az ezt követő terminális szakaszban a beteg teljes ellátását igénylő vegetatív állapot jelentkezik, decerebrációs vagy dekortikációs testtartással.

Gerstmann-Sträussler-Scheinker-betegség (GSSB) esetében a myoclonus nem prominens, lassan progrediáló neurológiai tünetegyüttes néhány mutációnál az ataxia dominál.

Örökletes halálos alvásképtelenség esetében a tartós alvásképtelenség mellett a vegetatív tünetek fennállta és a normál hormonális cirkadián ritmus felborulása jellegzetes.

Iatrogén CJB esetében a klinikai tünetek között vagy a kognitív hanyatlás vagy a cerebellaris ataxia dominál attól függően hogy milyen úton került a kóros PrP az agyba.

Variáns CJB esetében a kezdeti vezető tünetek inkább pszichiátriai jellegűek.

Kuru esetében a mozgászavarok mellett idővel kényszernevetések is meghatározzák a beteg állapotát.

Az emberi prionbetegségek esetében észlelt neuropatológiai elváltozások

Makroszkópos elváltozások: Postmortem vizsgálat során az agy makroszkópos vizsgálata nem mutat specifikus elváltozásokat. Amennyiben a klinikai lefolyás hosszabb volt, úgy esetlegesen az agy atrophíája figyelhető meg, mely dominánsan a kisagyféltekéket érinti.

Legjellemzőbb kórszövettani elváltozások:

- neuropil vacuolizáció (spongiform encephalopathia),
- neuronvesztés,
- astrocytosis, reaktív gliosis,
- amyloidplakk képződés.

Szembetűnő, hogy gyulladás nem észlelhető, mononuclearis perivascularis infiltráció sem jelenik meg, hiányoznak a gliacsomók, illetve phagocytasejtek sem figyelhetőek meg. A sejtes beszűrődés hiánya arra utal, hogy a prionbetegség kaskádmechanizmusa sem sejtes, sem humorális immunválaszt nem vált ki.

Sporadikus és genetikai prionbetegség esetében a kórszövettani elváltozások a fentiekkel teljes azonosságot mutatnak.

GSS esetén legjellemzőbb szövettani elváltozás a cerebrális és cerebellaris amyloid plakk-képződés, mely a kisagyban minden réteget érintően jelenik meg. A spongiform elváltozás és a gliosis ugyanakkor kevésbé jellemző.

FFI esetén makroszkóposan szembetűnő a nagy- és kisagyféltekét érintő atrophia. Neuronvesztés szempontjából a thalamus dominánsan érintett, míg a spongiform elváltozás nem jellemző.

iCJB esetében a kiváltó októl függően eltérő szöveti jelek mutatkozhatnak. Keményburok graft átültetése esetén az általános szöveti kép jellemző, míg humán gonadotropin recipienseknél a kisgyi sorvadás mellett kuru típusú plakkok jelenléte is igazolható.

vCJB dominánsan a putamen és a nucleus caudatus érintett, melyet a nagyagy és a kisagy corticalis rétegében jellegzetes florid plakkok kísérnek.

Kuru esetében markáns szövettani elváltozás a kisgyi granularis rétegben a kuru plakkok jelenléte: a centralis, homogén amyloid mag körül radier lefutású fibrillumok jelennek meg, melyeket egy halo övez.

Az emberi prionbetegségek diagnosztikája

A betegség diagnosztikai kritériumait a neurológiai és pszichiátriai tüneteken, a liquor 14-3-3 fehérje vizsgálatán, az EEG és MRI eltérések alapján állítják fel.

Azonban a definitív diagnózisa felállítása mind a mai napig a postmortem neuropatológiai vizsgálaton alapszik. Rutin hematoxin-eosin festés mellett immunhisztokémiai vizsgálatok történnek. Többféle, adott epitópot (FH11, BG4, 8G8, 3F4, 6H4, 12F10, SAF54, L42, KG9, DF7) célzó monoklonális antitest ismert. Az antitestek nem specifikusak egyik prion betegségcsoportra sem, a jelölés intenzitása azonban összefügg a jelenlévő PrP lerakódások morfológiai típusával. Számos tanulmány igazolta, hogy egyes antitestek (12F10, 6H4) a prionbetegség eseteire korlátozva mutatnak IR-t, így saját tanulmányunk során is a 142-160 epitópot célzó 12F10 antitestet, a 144-152 epitópot célzó 6H4 antitestet és a 140-180 epitópot célzó KG9 antitestet alkalmaztuk.

Az MRI-n T2 és FLAIR jelmenetben kifejezett intenzitás, DWI (diffúzió súlyozott) jelmenetben korlátozott diffúzió jelentkezik az érintett anatómiai régiókban (cortex, illetve subcorticalis magvak, nucleus caudatus és putamen) (Hermann et al., 2021).

A PrP^{Sc} amplifikációs vizsgálatok fejlődése, a PMCA (Protein Misfolding Cyclic Amplification) és RT-QuIC (Real-time Quaking Induced Conversion) klinikai alkalmazásának elterjedése a CJB premortem diagnózisának felállításában is fontos szerepet kap. Liquor 14-3-3 RT-QuIC vizsgálat magas specificitást (99-100%) és szenzitivitást igazol (92-97%) (Knight, 2020).

Az RT-QuIC-et 2010-ben írták le kis mennyiségű PrP^{Sc} kimutatására is alkalmas technológiaként. Az eljárás a PrP^{Sc} kóros aggregátum képző képességét használja ki. Valós időben követve a képződött aggregátumok képesek megkötni a tioflavin T fluoreszcens festéket. Összefoglalóan a CJB-re gyanús beteg liquor mintáját rekombináns PrP (rPrP) és tioflavin T keverékéhez adják. Amennyiben a liquorban jelen van PrP^{Sc} az a rPrP-hez kötődik, fibrillumok képződnek, melyek aggregálódnak és megkötik a tioflavin T-t. A fluoreszcencia így valós időben követhető. A folyamat maga akár 30 órát is igénybe vehet.

Variáns CJB esetén lehetőség nyílik mandulából nyert biopsziás minta vizsgálatára, mely azonban más formák esetében nem diagnosztikus értékű.

EEG során CJB esetében jellegzetes elektroencefalográfiás graphojelek, ún. PSWC-k (Periodical Sharp Wave Complexes) észlelhetők, melyek 1 Hz-es frekvenciájú, periodikusan jelentkező meredekhullám komplexumok, melyek 64%-os szenzitivitást és 91%-os specificitást mutatnak (Hermann et al., 2021).

A klinikai kép, az EEG, MRI, amennyiben lehetőség van rá a biomarker (14-3-3 protein, t-Tau) vizsgálatok eredményét mindig együttesen kell értékelni a National Creutzfeldt-Jakob Disease Research&Surveillance Unit (NCJDRSU) diagnosztikai kritériumainak megfelelően, mely alapján 1) definitív, 2) valószínű (probable) és 3) lehetséges (possible) csoportok állíthatók fel.

II. CÉLKITŰZÉSEK

II.1. Neurodegeneratív kórképek patomechanizmusa-etiológiai faktora

A gyulladás, mint kóroki tényező neurodegenerációban betöltött szerepének vizsgálatát tűztük ki célul.

HSV encephalitisben és neurosyphilisben elhunyt egyének agymintáinak neuropatológiai elemzésével a nemzetközi irodalomban ismert kérdésekre fókuszáltunk, az alábbiakat tűztük ki célul:

- A központi idegrendszert is érintő, akár akut, akár krónikus infekciók társulnak-e neurodegenerációval.
- A gyulladásnak van-e a neurodegenerációban szerepe.
- Amennyiben a központi idegrendszert is érintő, akár akut, akár krónikus infekciók társulnak neurodegenerációval, akkor az milyen mértékű, képesek-e az Alzheimer-kór etiológiai faktoraként is működni.

A *Herpes simplex vírus* és a *Treponema pallidum* egyaránt képesek akut és krónikus központi idegrendszeri infekciót kiváltani, így az általunk kitűzött célok vizsgálatához megfelelő modellként szolgálnak.

II.2. Parkinson-kór etiológia - α -synuclein patológia elemzése hajléktalan populációban

Tanulmányunkban a Parkinson-kór preklinikai fázisára és a betegséget meghatározó α -synuclein terjedési mechanizmusára fókuszáltunk, az alábbiakat tűztük ki célul.

- A Parkinson-kórt meghatározó kóros protein, az α -synuclein megtalálható-e a perifériás idegrendszerben akár párhuzamosan, akár függetlenül a központi idegrendszertől.
- Amennyiben a központi idegrendszerben α -synuclein pozitivitás áll fenn, az milyen stádiumú eloszlásnak feleltethető meg, milyen neuropatológiai fázis állítható fel a nemzetközi kritériumrendszerek (Braak és McKeith) alapján.
- Kutatásunkat, - figyelemmel azon irodalmi adatokra, mely szerint a Parkinson-kór kialakulásában környezeti faktoroknak jelentős szerep tulajdonítható-, olyan

speciális élethelyzetű egyének bevonásával végeztük, melynek vizsgálatára vonatkozóan irodalmi adat ezidáig nem állt rendelkezésre.

- Vizsgáltuk, hogy a szociális körülményeknek és a környezeti háttérnek szerepe van-e a Parkinson-kór kialakulásában.

II.3. Creutzfeldt-Jakob betegség patomechanizmus - kóros prion protein terjedése

A neurodegeneratív betegségekre jellemző kóros fehérjezárványok terjedésének vizsgálata szempontjából a Creutzfeldt-Jakob betegség úgynevezett „modellbetegségnek” tekinthető.

Saját kutatási anyagainkon az alábbiakat tűztük ki célul:

- A kóros prion protein nervus vagus érintettségének és jelenlétének vizsgálata genetikai Creutzfeldt-Jakob betegség és különböző molekuláris altípusú sporadikus Creutzfeldt-Jakob betegség eseteiben.
- Vizsgáltuk, hogy a genetikai és a sporadikus formák esetében azonos, egységes terjedési mechanizmus állhat-e fenn a kóros prion protein terjedési mechanizmusát tekintve.

III. MÓDSZEREK ÉS STATISZTIKAI ELEMZÉSEK

III.1. Bevezetés

Tudományos vizsgálatok esetén elsőként a hipotézis kerül megfogalmazásra, majd ezt követően döntünk arról a kutatási eljárásról, ami segíti a céljaink elérését. Kutatási munkám során a prospektív és a retrospektív adatgyűjtés módszerét alkalmaztam, mint az *idődimenziót* tekintve a leggyakoribb adatgyűjtési módszereket, melyekre jellemzőek (Pakai et al., 2013):

- a) *Prospektív adatgyűjtésről* beszélünk, ha az adatok gyűjtésére és adatállományba kerülésére a vizsgálat folytatásával egyidőben kerül sor.
- b) *Retrospektív vizsgálat* során az elemzés időpontjához képest korábban keletkezett és az adatállományba már bekerült adatokat elemzünk.

III.2. Adatgyűjtés

III.2.1. Retrospektív adatgyűjtés – Herpes simplex vírus 1 encephalitis és neurosyphilis tanulmány

A *Herpes simplex vírus 1* (HSV-1) és *Treponema pallidum* (*T. pallidum*) infekció okozta encephalitishez társuló kutatásunkhoz az eseteket a magyarországi neuropatológiai egyik úttörőjének számító Majtényi Katalin Professzor által vezetett Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet Neuropatológiai Laboratóriumának archívumából válogattuk be, melynek 2007-ben történt bezárását követően az archívumot a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Neuropatológiai és Prionbetegség Referencia Központja kezeli. A demográfiai és klinikai adatokat a rendelkezésre álló orvosi dokumentációk és feljegyzések alapján gyűjtöttük össze.

A **HSV-1 encephalitis** csoportba 1965-2006. év közötti időszakból 7 férfi és 6 nő esetét válogattuk be, ahol a kórházi felvételt indokló neurológiai és/vagy pszichiátriai tünetek háttérében HSV encephalitis lehetősége merült fel, elsődlegesen az anamnesztikus és a klinikai adatok alapján, mely felvételt a neuropatológiai vizsgálat a későbbiekben megerősítette.

A **neurosyphilis** csoportba huszonhárom esetet (15 férfi és 8 nő) válogattunk be az 1955-1991. év közötti időszakból. A beválasztási kritérium szerint a klinikai adatokban

progresszív bénulás vagy tabes dorsalis szerepelt, vagy krónikus gyulladásra utaló liquorvizsgálati eredmény állt rendelkezésre pozitív eredményű Wassermann-teszt mellett.

A vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Regionális és Intézményi Tudományos és Kutatási Etikai Bizottsága hagyta jóvá (Nr. 34/2016). A témakör részletes feldolgozása Shelley L. Forrest-tel (Dementia Research Centre, School of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Health and Human Sciences, Macquarie University, Sydney, Australia; Faculty of Medicine and Health, School of Medical Sciences, University of Sydney, Sydney, Australia) együttesen történt.

III.2.2. Prospektív adatgyűjtés - Hajléktalan populációt érintő tanulmány

Intézetünkben 2017.11.24.-2018.02.13. közötti időszakban olyan 39 férfi és 6 női elhunyt esetét dolgoztuk fel, ahol a FEANTSA ETHOS (The European Federation of National Organisations Working with the Homeless European Typology of Homelessness and housing exclusion) kritériumait kimerítve tartós fedélnélküliség/lakástalanság szerepelt. Kizáró tényezőnek tekintettük az agyállományi és koponyaúri traumás elváltozásokat, egyéb korlátozó tényezőt (nem, életkor) nem állítottunk fel. Nevezettek halála vagy közterületen következett be, vagy közterületen lettek rosszul és kerültek beszállításra kórházba, melyet követően rövid időn belül meghaltak. A holttestek boncolására hatósági eljárás keretében került sor. Kórelőzményi adatok, figyelemmel a vizsgált populáció speciális élethelyzetére, érdemben nem álltak rendelkezésünkre. Sok esetben az egyének csak a halálukat megelőzően részesültek kórházi ellátásban.

Az elhunytak boncolására számos esetben csak a haláluk bekövetkezését követően napokkal később kerülhetett sor (legkevesebb 1 nap, legtöbb 14 nap volt), mivel meg kellett várnunk a holttest intézményünkbe történő átszállítását, illetve a hatósági boncolást elrendelő végzés megérkezését is. A kutatásunkba bevont esetekben a postmortem lysis azonban nem volt olyan mértékű, mely a makroszkópos, a mikroszkópos elváltozások, valamint az immunhisztokémiai vizsgálatok eredményének értékelését jelentősen befolyásolta volna.

A holttestek boncolása során a rutintól eltérően egészben került biztosításra az agyállomány és a gerincvelő, valamint a belső szervekből, páros szervek esetében a jobb és bal oldalról egyaránt történt mintavétel a **6. számú táblázatban** részletezettek szerint.

6. táblázat: Esetenként az agyállományból, a gerincvelőből és a belső szervekből biztosított minták összefoglaló táblázata (saját készítés).

Blokk-szám	Anatómiai régió	Blokk-szám	Anatómiai régió
1	Frontalis cortex – F2	19	Bulbus olfactorius – bal oldal
2	Gyrus cinguli - anterior	20	Gerincvelő – nyaki szakasz
3	Parietalis inferior cortex	21	Gerincvelő – háti szakasz
4	Temporalis cortex - T2	22	Gerincvelő – ágyéki szakasz
5	Hippocampus – jobb oldal	23	Gerincvelő – keresztcsonti szakasz
6	Hippocampus – bal oldal	24	Gerincvelő – cauda equina
7	Occipitalis cortex	25	Parotis – Submandibularis mirigy
8	Basalis ganglion – anterior sík	26	Tonsilla – Sublingualis mirigy - Szívizomzat
9	Putamen – Globus pallidus medialis	27	Máj – Hasnyálmirigy - Lép
10	Thalamus - hypothalamus	28	Vese – Mellékvese jobb és bal oldal
11	Amygdala	29	Húgyhólyag – Bőr (comb)
12	Mesencephalon	30	Petefészek – Endometrium/here - mellékhere
13	Pons	31	Bőr – nyak és felső végtag
14	Medulla oblongata	32	Nyelőcső – gyomor (corpus és antrum)
15	Vermis	33	Duodenum – jejunum - ileum
16	Cerebellum	34	Coecum – Féregnyúlvány – Colon – ascendens és transversum
17	Motoros cortex	35	Colon – descendens – sigma - rectum
18	Bulbus olfactorius – jobb oldal		

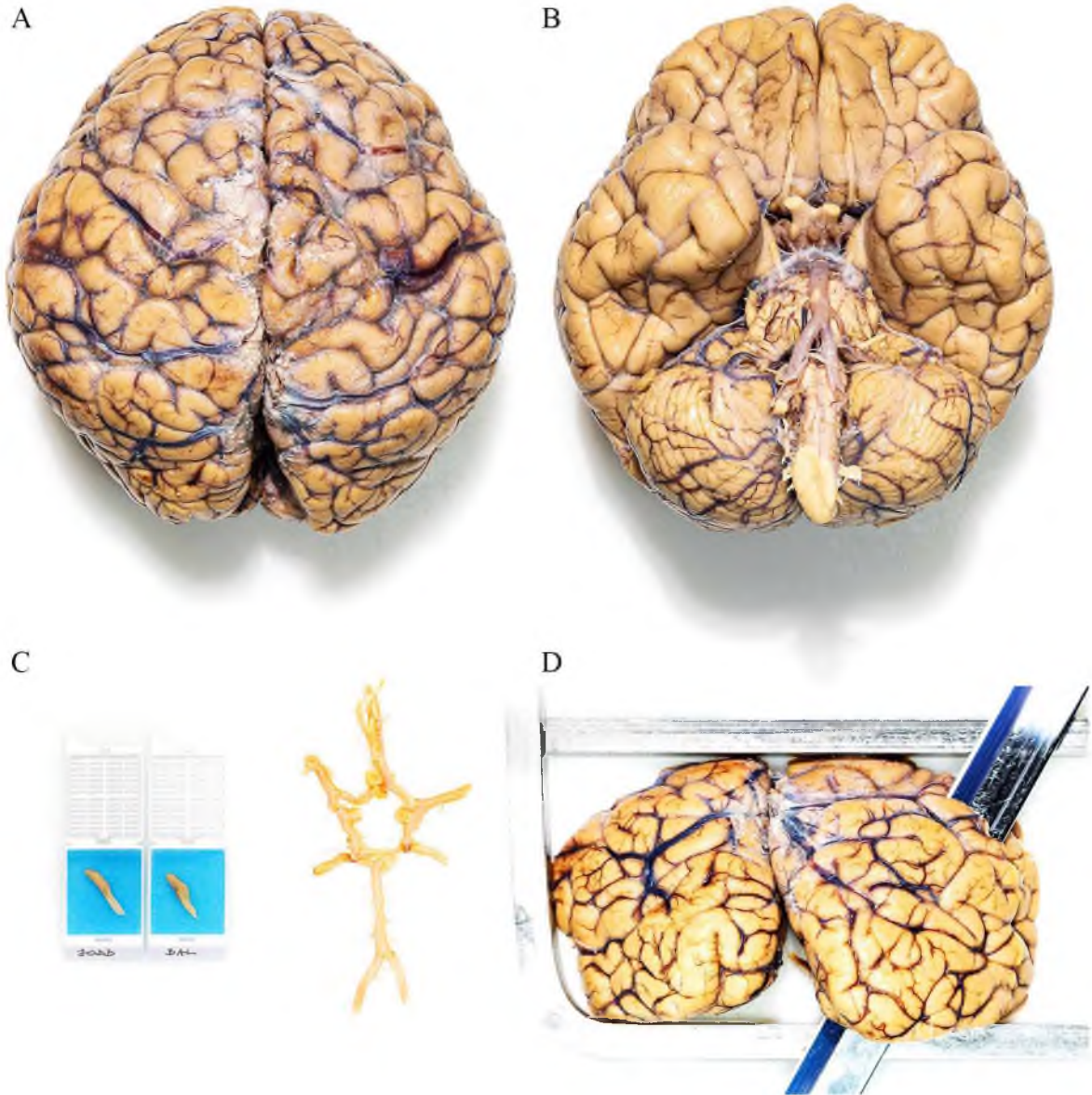
35 blokkban nők esetében összesen 63 darab, férfiak esetében összesen 64 db minta került biztosításra.

A **4., 5., 6. és 7. ábrán** az agyból történő mintabiztosítás folyamatát, a **8. ábrán** a gerincvelőből történő kimetszést mutatjuk be.

A kórszövettani és immunhisztokémiai vizsgálatok mellett, figyelemmel a vizsgált populációra is, minden esetben alkohol- és toxikológiai vizsgálatra vér- és/vagy vizeletminta is biztosításra került.

Kutatásunk eredményeinket a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottságának 257/2022. számú engedélye alapján közzöltük.

A témakör részletes feldolgozása Naomi P. Visanji-vel (Tanz Centre for Research in Neurodegenerative Disease, University of Toronto, Toronto, (ON,) Canada) együttesen történt.



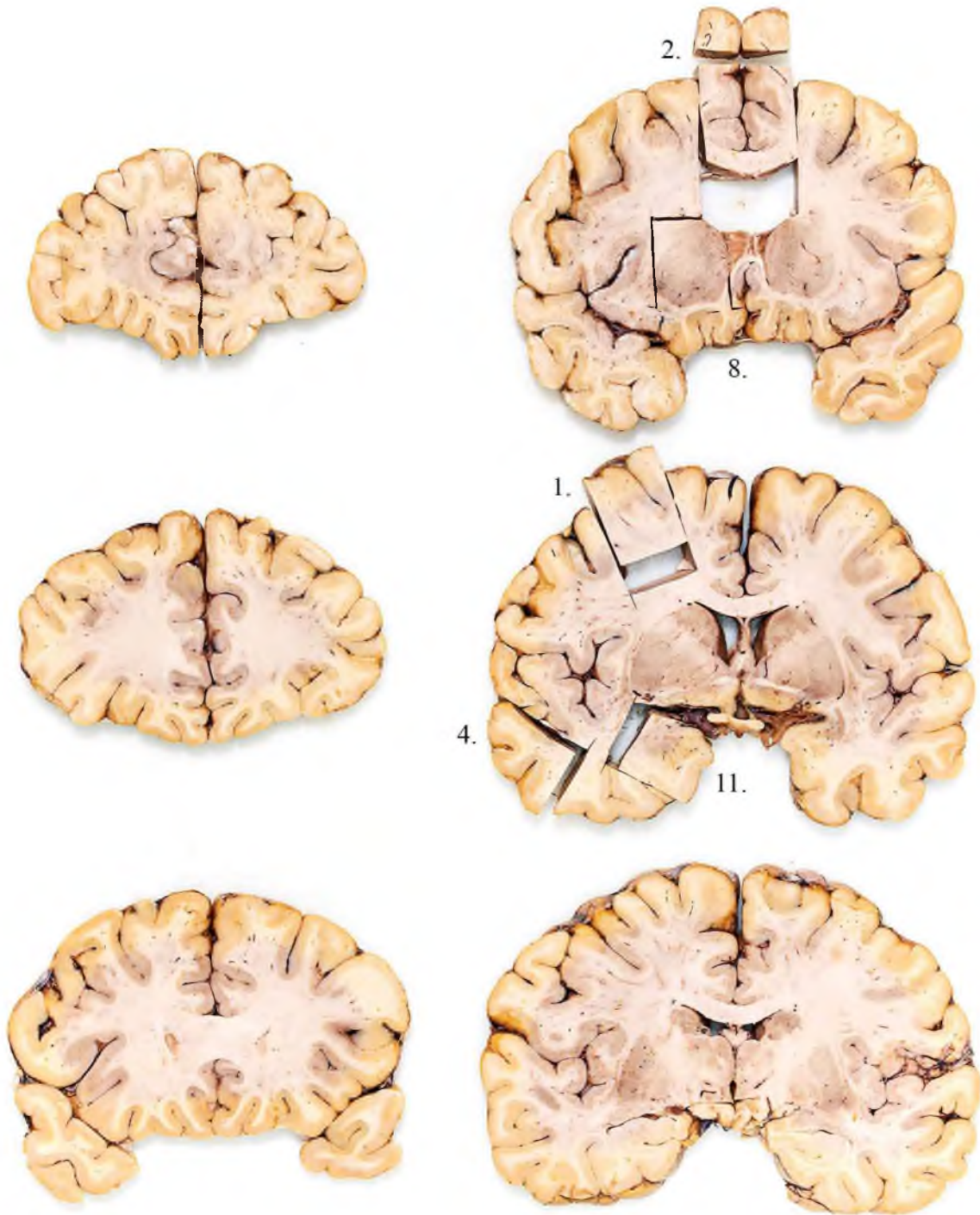
4. ábra: Agyvelőből történő mintabiztosítás folyamata:

A: Nagyagyfélteke konvexitás.

B: Nagyagyfélteke, agytörzs és kisagyféltekék basalis felszín.

C: Bulbus olfactoriusok és agyalapi erek leválasztása.

D: Kisagyféltekék és agytörzs leválasztása után metszészlapok készítése.



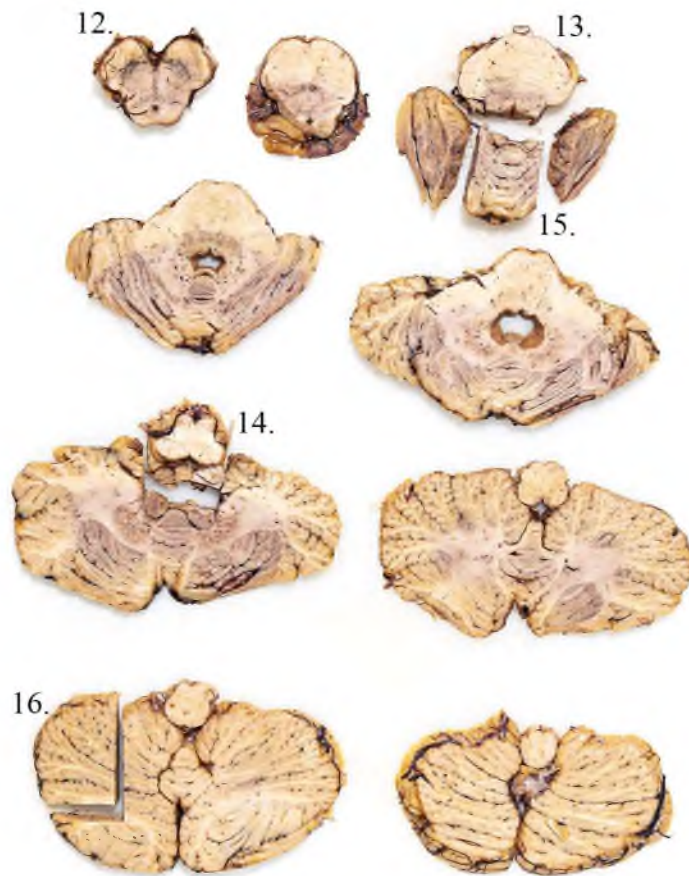
5. ábra: Agyvelőből történő mintabiztosítás folyamata:

Fronto-occipitalis irányba haladó nagyagyféltekei metszések.

Biztosított anatómiai régiók a 6. táblázat szerint: 1. Frontalis cortex, 2. Gyrus cinguli – anterior, 4. Temporalis lebeny – T2, 8. Basalis ganglion – anterior sík, 11. Amygdala.



6. ábra: Agyvelőből történő mintabiztosítás folyamata:
Fronto-occipitalis irányba haladó nagyagyféltekei metszések.
Biztosított anatómiai régiók a 6. táblázat szerint: 3. Parietalis inferior lebeny,
6. Hippocampus – bal oldal, 7. Occipitalis lebeny, 9. Putamen – Globus pallidus medialis, 10.
Thalamus – hypothalamus.



7. ábra: Agyvelőből történő mintabiztosítás folyamata:

Agytörzsi és kisagyféltekei metszések.

Biztosított anatómiai régiók a 6. táblázat szerint: 12. Mesencephalon, 13. Pons, 14. Medulla oblongata, 15. Vermis, 16. Cerebellum.

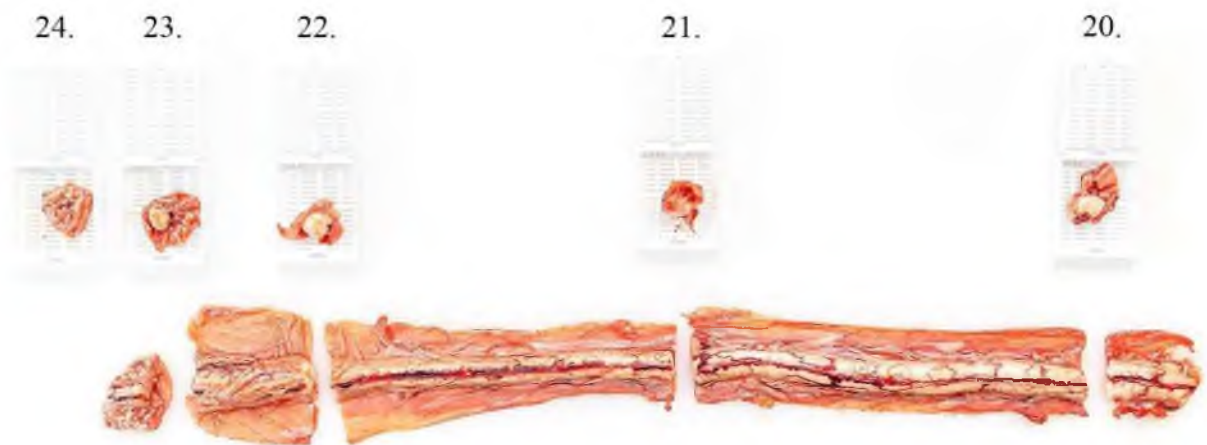
A



B



C



8. ábra: Gerincvelőből történő mintabiztosítás folyamata:

A: Gerincvelő egészben, dura materrel együttesen.

B: Gerincvelő egészben, dura mater feltárását követően.

C: Biztosított anatómiai régiók a 6. táblázat szerint: 20. Nyaki szakasz, 21. Háti szakasz, 22. Ágyéki szakasz, 23. Keresztcsonti szakasz, 24. Cauda equina.

III.2.3. Retrospektív adatgyűjtés – Creutzfeldt-Jakob betegség tanulmány

Kutatásunk során 3 különböző kohorszból vettünk mintákat, összesen 405 esetet vizsgáltunk. Egy sCJB és egy gCJB (T188K) esetében a nervus vagus mellett a gyomor-bélrendszerből is rendelkezésre álltak minták. A mintákat az osztrák és a magyar prion surveillance központ, valamint a spanyol biobank eseteiből válogattuk be. Kontrollként az osztrák Biobank 5, nem CJB-vel diagnosztizált esetét használtuk.

A vizsgálatot a Semmelweis Egyetem Regionális és Intézményi Tudományos és Kutatási Etikai Bizottsága hagyta jóvá (Nr. 34/2016).

III.3. Festési módszerek, immunhisztokémiai vizsgálatok

Vizsgálataink során immunhisztokémiai (továbbiakban IH) vizsgálatokat alkalmaztunk, melynek rövid áttekintését követően részletezzük az általunk használt immunhisztokémiai módszerek jellemzőit.

III.3.1. Immunhisztokémiai vizsgálatról általánosságban

Az immunhisztokémiai vizsgálatokat, a metszeteket deparaffinálást követően, automatizált módon, az alábbi lépésekben végeztük el, az alábbi megjegyzésekkel: 1) HSV encephalitis és neurosyphilis esetében újraágyazott blokkokból dolgoztunk, így a rutinban (4-5 μm) megszokottnál vastagabb (7 μm) metszeteket készítettünk; PrP pozitív esetekben már az indítás során a biztosított mintákat 1 órás 98%-os hangyasavas kezelésnek vetettük alá.

1. A metszeteket vizes atmoszféra követően pikrinsavba helyeztük 15 percre, melyet vizes atmoszféra követett.
2. Endogén peroxidáz blokkolása céljából 30 percre 3%-os hidrogén-peroxid oldatba helyeztük a metszeteket, melyet vizes átöblítés követett.
3. Desztillált vízben autoklávba (121 °C fokon 10 percen át), majd a lehűlést követően 5 percre 96%-os hangyasav oldatba helyeztük a metszeteket, melyet ismételt vizes atmoszféra követett.
4. Ezt követően guanidin tiocianát oldatban kezeltük a metszeteket, 4°C fokon 2 órán át, és vizes, majd tris-pufferes öblítés (TBS pH=7,6) következett.

5. A nem specifikus kötőhelyek blokkolása céljából sertés szérum alkalmazása történt, 10 percen át.
6. Ezután az elsődleges antitesttel történő inkubálás ideje típustól függően eltért, 30 perctől 12 óráig terjedően tartott, ezt követően kétszer 5 perces TBS-sel átmosás következett.
7. A biotinilált másodlagos antitesttel történő inkubálás 30 percen át tartott, a másodlagos antitest: nyúl-anti-egér volt, kétszer 5 perce TBS-sel átmosás után.
8. A következő lépés az avidin-biotin komplex volt, mely 30 percen át tartott (Amersham Life Science, Sigma Aldric, Dako), melyet ismételt TBS-sel történt öblítés követett.
9. Diaminobenzidin-tetrahidroklorid (DAB, Fluka Chemie AG, Dako) és Fast Red (Sigma Aldrich) kromogén használatával értünk el barna festődést a metszeteken.

Az epitóp feltárás antitestenként különbözött. Az általunk használt antitesteket, a hígítás mértékét és az antigén feltárás hőmérsékletét a **7. számú táblázatban** összefoglalóan tüntettük fel.

7. táblázat: Kutatásaink során használt antitestek összefoglaló táblázata a hígítási arányok, az antigén feltárási hőmérsékletek és az antitestet gyártó cég szerint (saját készítésű táblázat).

	Antitest	Hígítás	Antigén feltárási hőmérséklete	Gyártó
Tau	AT8 (anti-humán PHF-TAU), foszforilált-epitóp Ser202/Thr205, monoklonális egér antitest	1:200 pufferrel hígítva	100 °C-on 10 perc feltárási oldatban	Pierce Biotechnology, Rockford, IL illetve Thermo Scientific
Amyloid-β	Anti-humán Aβ monoklonális egér antitest (anti-Aβ) klón 6F/3D	1:50 pufferrel hígítva	1 perc 98% hangyasav	Dako, Glostrup, Dánia
α-Synuclein	Anti-humán α-synuclein (anti-αS) monoklonális egér antitest klón 5G4	1:2000 pufferrel hígítva	100 °C-on 10 perc feltárási oldatban	Roboscreen, Lipcse, Németország
TDP-43	Anti-phospho TDP-43 foszforilált-epitóp S409/410 poliklonális nyúl antitest	1:2000 pufferrel hígítva	100 °C-on 10 perc feltárási oldatban	Cosmo Bio, Tokió, Japán
p62	monoklonális egér antitest	1:1000 pufferrel hígítva	100 °C-on 10 perc feltárási oldatban	Transduction, Lexington, KY, USA
GFAP	Glial fibrillar acidic protein poliklonális nyúl antitest	1:3000 pufferrel hígítva	Proteináz emésztés (1:50)	Dako, Glostrup, Dánia
HLA-DR	Mikroglia monoklonális egér antitest CR3/43 klón	1:100 pufferrel hígítva	100 °C-on 10 perc feltárási oldatban	Dako, Glostrup, Dánia
HSV-1/HSV-2	poliklonális nyúl antitest	1:1000, 1:2000 pufferrel hígítva	HSV1: 100 °C-on 10 perc feltárási oldatban HSV2: Proteináz emésztés (1:200)	Dako, Glostrup, Dánia
PrP	12F10 monoklonális egér antitest (epitóp: aa. 142-160)	1:1000 pufferrel hígítva	121°C-on 10 perc autoklávozás	Cayman Chemical, Ann Arbor, MI

III.3.2. HSV encephalitis és neurosyphilis - alkalmazott festési/immunhisztokémiai vizsgálatok

A kutatásba beválasztott esetek archív metszeteinek áttekintése mellett a betegségek lokalizációja szempontjából predilekciós helynek tekintendő, az archívumban fellelhető anatómiai régiókat, illetve preferált lebenyi területeket újra feldolgoztuk, újra ágyasztuk, újabb metszeteket készítettünk. Az agyi régiók közül elsődlegesen az agykéregre (frontális, temporális, parietális és occipitális), a medialis temporalis lebenyre (hippocampus és amygdala), a basalis ganglionokra, a thalamusra és hypothalamusra, agytörzsre (középagy, híd, nyúltvelő) és a kisagyra fókuszáltunk.

A vizsgált anatómiai régiókat és az alkalmazott IH reakciókat HSV encephalitis esetében a **8. számú táblázatban**, neurosyphilis esetében a **9. számú táblázatban** tüntettük fel részletesen.

A formalinfixált, paraffinba ágyazott 7 µm-es metszeteket haematoxilín-eozinnal festettük. Az immunhisztokémiai festésekre a Bécsi Orvosi Egyetem Neurológiai Intézetében került sor, automatizált módon. A vizsgálatok során a 7. táblázatban szereplő antitesteket használtuk, DAKO EnVision detektáló készlet, peroxidáz és/vagy DAB (3,3-diaminobenzidin) használata történt az antitestreakciók vizualizálása céljából.

Az egyes kórképekre jellemző elváltozásokat már a bevezetés fejezetben részletezett betegség-specifikus osztályozási elvek figyelembevételével értékeltük, összefoglalóan, az alábbiak szerint:

- AK esetében Aβ plakkok vonatkozásában Thal szerinti fázis beosztást (*Thal és mtsai. 2002*), a neurofibrilláris kötegek vonatkozásában a Braak szerinti stádium beosztást (*Braak és Braak 1991*) alkalmaztuk.
- PK esetében Lewy-test vonatkozásában Braak szerinti osztályozást (*Braak és mtsai. 2003*) vettünk alapul.
- Az ARTAG értékelése Kovács és munkatársai 2016. évi (*Kovács és mtsai. 2016*) konszenzusa szerint történt.

8. táblázat: HSV encephalitis esetekben vizsgált anatómiai régiók/szubrégiók és az alkalmazott antitestek összefoglaló táblázata (saját készítésű táblázat).

Anatómiai régió	Anatómiai szubrégió	Vizsgált antitestek				
		A β	AT8	P62	HSV-1	HSV-2
Neocortex	Szürkeállomány	+	+	+	+	+
	Fehérállomány	+	+	+	+	+
Hippocampus	Gyrus dentatus	+	+	+	+	+
	CA4	+	+	+	+	+
	CA2/3	+	+	+	+	+
	CA1	+	+	+	+	+
	Subiculum	+	+	+	+	+
Entorhinalis kéreg	Entorhinalis kéreg	+	+	+	+	+
	Fehérállomány	+	+	+	+	+
Basalis magvak	Nucleus caudatus	+	+	+	+	+
	Putamen	+	+	+	+	+
	Nucleus accumbens	+	+	+	+	+
	Globus pallidus	+	+	+	+	+
Thalamus	Dorsomedialis nucleus	+	+	+	+	+
Amygdala	Amygdala	+	+	+	+	+
Mesencephalon	Substantia nigra	-	+	+	+	+
	Ventralis tegmentalis area	-	+	+	+	+
	Dorsalis raphe mag	-	+	+	+	+
Pons	Locus coeruleus	+	+	+	+	+
	Basis	+	+	+	+	+
Medulla	Inferior oliva	-	+	+	+	+
	Dorsalis vagus mag	-	+	+	+	+
	Medullaris raphe mag	-	+	+	+	+
Cerebellum	Purkinje sejtek	-	-	-	-	-
	Granularis réteg	-	-	-	-	-
	Molekuláris réteg	-	-	-	-	-
	Fehérállomány	-	-	-	-	-

9. táblázat: Neurosyphilis esetekben vizsgált anatómiai régiók/szubrégiók és az alkalmazott antitestek összefoglaló táblázata (saját készítésű táblázat).

Anatómiai régió	Anatómiai szubrégió	Vizsgált antitestek						
		A β	AT8	pTDP-43	5G4	p62	HLA-DR	GFAP
Neocortex	Szürkeállomány	+	+	+	+	+	+	+
	Fehérállomány	+	+	+	+	+	+	+
Hippocampus	Gyrus dentatus	+	+	+	+	+	+	+
	CA4	+	+	+	+	+	+	+
	CA2/3	+	+	+	+	+	+	+
	CA1	+	+	+	+	+	+	+
	Subiculum	+	+	+	+	+	+	+
	Entorhinal cortex	+	+	+	+	+	+	+
Basalis magvak	Fehérállomány	+	+	+	+	+	+	+
	Nucleus caudatus	+	+	+	+	+	+	+
	Putamen	+	+	+	+	+	+	+
	Nucleus accumbens	+	+	+	+	+	+	+
Thalamus	Globus pallidus	+	+	+	+	+	+	+
	Dorsomedialis nucleus	+	+	+	+	+	+	+
	Amygdala	+	+	+	+	+	+	+
Mesencephalon	Substantia nigra	-	+	+	+	+	+	-
	Ventralis tegmentalis area	-	+	+	+	+	+	-
	Dorsalis raphe nucleus	-	+	+	+	+	+	-
Pons	Locus coeruleus	+	+	+	+	+	+	-
	Basis	+	+	+	+	+	+	-
Medulla	Inferior olíva	-	+	+	+	+	+	-
	Dorsalis vagus nucleus	-	+	+	+	+	+	-
	Medullaris raphe nucleus	-	+	+	+	+	+	-
Cerebellum	Purkinje sejtek	+	-	-	-	+	-	-
	Granularis réteg	+	-	-	-	+	-	-
	Molekuláris réteg	+	-	-	-	+	-	-
	Fehérállomány	+	-	-	-	+	-	-

III.3.3. Hajléktalan populáció – alkalmazott festési/immunhisztokémiai vizsgálatok

A vizsgált anatómiai régiókat mutató metszeteket hematoxin-eosin festést, majd a gyomor és a medulla oblongata paraffinos blokkjaiból készült 4 µm vastagságú szilán bevonatú tárgylemezen rögzített metszeteken α -synuclein kimutatás irányába végeztünk IHK vizsgálatot 5G4 elleni monoklonális antitesttel (α -synuclein elleni antitest. Automatizált módon, a gyártó (Roboscreen, Leipzig, Germany) leírásának megfelelően: 1:4000 arányú hígítással, EnVision detektálással és Peroxidáz/DAB reakcióval a leiratban szereplő módon (all Agilent Technologies, Santa Clara, USA). Amennyiben a medulla oblongata 5G4 pozitivitást mutatott, az összes agyi régió további immunhisztokémiai vizsgálatot végeztünk, tau, TDP-43 és A β kimutatás irányába. Az immunhisztokémiai vizsgálatok elvégzésére a Torontói Egyetemen (Krembil Research Institute, University Health Network, Toronto, Canada) került sor.

III.3.4. Creutzfeldt-Jakob betegség - alkalmazott festési/immunhisztokémiai vizsgálatok

Az sCJB és gCJB vonatkozásában végzett vizsgálatunk során az esetekből biztosított medulla oblongata formalinfixált blokkjaiból 5 µm vastag metszeteket készítettünk. Kizárólag olyan eseteket válogattunk be a vizsgálatba, ahol a nervus vagus az áttekintő metszetekben jelen volt.

A metszeteket elsőként 12F10 anti-PrP-vel festettük meg. (Epitóp: aa. 142-160; 1:1,000; Cayman Chemical, Ann Arbor, MI.) Az intraneuronális PrP jelenlétét a nervus hypoglossus perifériás szegmensében, a nucleus ambiguusban és a nervus vagus dorsalis magjában is vizsgáltuk. Az epitópok előhívására 121 °C-on 10 perc autoklávozás történt, ezt követően a metszetet 5 percre 96%-os hangyasavba merítettük, majd 37 °C-on 5 percig proteináz K-val (5 µg/ml TRIS puffer) kezeltük, a celluláris PrP eliminációja céljából. A kóros PrP pozitív esetekben további immunhisztokémiai vizsgálatot alkalmaztunk, különböző epitópokat céloztunk meg, esetleges trunkált fehérje formák kimutatása céljából. (6H4-rekombináns egér PrP antitest; epitóp: aa. 140-180; 1:1,000; TSE Resource Centre, Roslin Institute, Edinburgh, UK). Pozitív jelként definiáltuk a perifériás idegben észlelt sötétbarna aggregátumokat, melyek az ideg széli részétől legalább 50 µm-re helyezkedtek el.

III.4. Statisztikai módszerek

Az adatokat átlag \pm szórásként, illetve – ahol meg van adva – tartományként adjuk meg.

Chi² próbával hasonlítottuk össze a nervus vagus kóros PrP immunreaktivitásának gyakoriságát a sporadikus és gCJB különböző molekuláris szubtypusai esetében, mivel az adatok nominális skálán helyezkedtek el.

A Chi² próbával kapcsolatosan kiemelendő, hogy a számítás körülményei és az adatok eloszlása nem nagyon befolyásolja a hipotézisvizsgálat megbízhatóságát. A Chi² próbával a nullhipotézist (H₀) ellenőrizhetjük, amely egy összefüggés-vizsgálati esetben a következő: A vizsgált változók között nincsen összefüggés. Amennyiben a Chi² értékhez tartozó szignifikanciaszint 0.05-nél alacsonyabb, akkor elvetjük a nullhipotézist, ellenkező esetben megtartjuk.

IV. EREDMÉNYEK

IV.1. HSV encephalitis és neurosyphilis - hisztopatológiai elváltozások

VI.1.1. Klinikai és demográfiai adatok

A **HSV-encephalitisben** szenvedő betegek (össz esetszám= 13, 6 nő és 7 férfi) halálakor az átlagéletkor 53 ± 12 év (tartomány 24–66 év) volt. A HSV-encephalitis utáni legrövidebb túlélési idő 9 nap, a leghosszabb 6 év volt. Hat betegnél nagyon akut és rövid időtartamú volt a fertőzés, 9–45 napos túlélési idővel, míg öt betegnél krónikus fertőzés és hosszabb, 7 hónap–6 év közötti túlélési időtartamok voltak rögzíthetőek. Két HSV-encephalitisben szenvedő beteg fertőzés utáni túlélési ideje ismeretlen volt.

A **neurosyphilisben** szenvedő betegek (össz esetszám=23, 8 nő és 15 férfi) halálakor az átlagéletkor 60 ± 15 év (tartomány 36–86 év) és a tünetek időtartama 3 ± 1 év (tartomány 1–5 év) volt.

A HSV encephalitis esetek klinikai adataiban dominálónan viselkedésbeli zavarok, nyelvi zavarok, motoros zavarok kerültek rögzítésre, míg neurosyphilis eseteiben a dementia dominált.

A HSV-encephalitisben szenvedő betegek demográfiai adatait és klinikai jellemzőit a **10. számú táblázatban**, a neurosyphilisben szenvedő betegekre vonatkozó adatokat a **11. számú táblázatban** foglaltuk össze.

10. táblázat: HSV encephalitis esetek demográfiai és klinikai adatainak összefoglaló táblázata (Saját készítésű táblázat)

Rövidítések: N: nő; F: férfi; n: nap; h: hónap; N/A.: nincs adat

	Esetszám												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Nem	N	N	F	N	F	F	N	N	F	N	F	F	F
Életkor	59	56	42	66	58	63	58	51	65	24	65	41	49
Betegség tartam	n	11n	12n	16n	23n	45n	7h	1év	2év	3év	6év	N/A	N/A
<u>Viselkedésbeli jellemzők</u>													
Személyiség-változás									x		x		
Executive zavarok			x			x				x			
<u>Nyelvi zavarok</u>													
Aphasia						x		x			x		
Dysarthria			x					x			x		
<u>Motoros zavarok</u>													
Parkinsonism													x
Tremor	x		x					x					
Járászavar						x					x		
Ataxia								x	x		x		
Arcidegbénulás	x							x		x			
Hyperreflexia	x									x			
Hyporeflexia				x	x								
Primitív reflexek								x	x		x		
Hemiparesis	x	x								x	x		
<u>Neuropszichiátriai zavarok</u>													
Hallucináció	x		x										
<u>Autonóm zavarok</u>													
Szédülés						x		x					
<u>Egyéb eltérések</u>													
Dementia			x			x	x	x			x		
Görcsök		x						x	x	x			
Anisocoria Delirium tremens Alkoholizmus	x		x		x								
							x	x					

11. táblázat: Neurosyphilis esetek demográfiai és klinikai adatainak összefoglaló táblázata (saját készítésű táblázat).

Rövidítések: N: nő; F: férfi; n: nap; h: hónap; na.: nincs adat

	Esetszám																						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Nem	N	F	N	F	N	N	F	F	N	F	F	N	F	F	N	F	F	F	F	N	F	F	F
Életkor (év)	4 5	64	69	36	36	38	42	58	65	69	75	76	48	65	67	69	69	72	86	43	50	70	72
Betegségtartam (év)	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	3	4	4	4	4	4	4	4	5	5	5	5
<u>Viselkedésbeli jellemzők</u>																							
Személyiség-változás		X	X				X			X			X	X	X		X		X		X	X	
Executív zavarok								X															X
<u>Nyelvi zavarok</u>																							
Aphasia														X									X
Dysarthria	X	X	X		X	X	X	X	X		X		X			X	X	X			X		
<u>Motoros zavarok</u>																							
Parkinsonismus									X														
Tremor							X		X														X
Pyramis-tünetek	X					X											X					X	
Járászavar					X														X				
Ataxia		X				X	X			X						X			X		X		
Arcidegbénulás					X				X							X	X		X				
Hyperreflexia		X	X			X		X	X		X	X				X				X			

Hyporeflexia							X							X	X	X			X		X		
Myoclonus																X							X
Primitív reflexek					X	X								X									X
Hemiparesis	X									X		X				X							
Pupilla areflexia					X			X	X			X			X	X	X		X	X	X		
<u>Neuropszichiátriai zavarok</u>																							
Hallucináció							X																
Depresszió					X		X			X													
Paranoia				X						X									X				
<u>Autonóm zavarok</u>																							
Szédülés										X	X												
<u>Érzészavarok</u>																							
Paraesthesia					X														X				
Sensoros neuropathia																X							
<u>Egyéb</u>																							
Dementia	X	X	X					X	X		X		X		X				X	X			X
Hypacusis							X				X												
Convulsio				X						X		X	X	X									
Anisocoria			X				X				X				X			X					

IV.1.2. Hisztopatológiai eltérések áttekintése

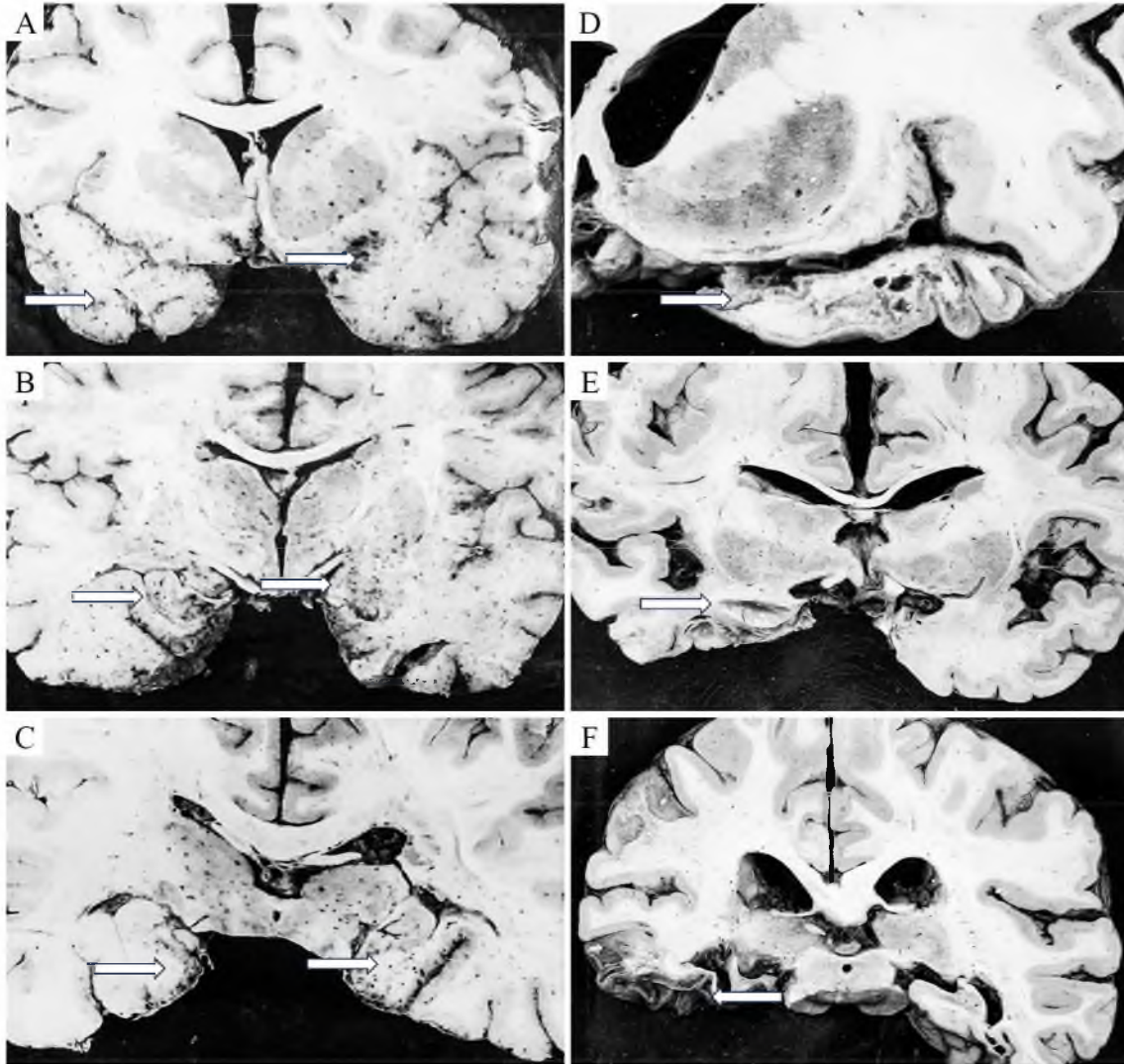
A HSV encephalitis és neurosyphilis eseteiben vizsgált anatómiai régiókat és alkalmazott antitesteket a módszerek fejezetben részleteztük és foglaltuk össze táblázat formájában is.

Az alábbiakban kutatásaink eredményeit részletezzük.

IV.1.2.a. HSV encephalitis hisztopatológiai eltéréseinek áttekintése

A HSV-encephalitis klinikai diagnózisával rendelkező esetekben a hosszabb túléléssel (≥ 7 hónap) rendelkező egyéneknél makroszkóposan mikrovérzéses léziók vagy cisztás atrófia mutatkozott (**9. ábra**). A mikroszkópos vizsgálat során változó mértékben az alábbi elváltozásokat figyeltük meg (**10. ábra**): mikrovérzések, mikroglia nodulusok, perivascularis lymphocytás infiltráció, nekrotikus léziók. A HSV-antigének immunfestése (**11. ábra**) kilenc esetben egyértelmű neuronális és gliális citoplazma- és sejtmag-immunreaktivitást mutatott, három esetben gliális sejtmagokban elszórtan mutatott egyértelmű immunreaktivitást, egy esetben pedig nem volt kimutatható pozitívítás.

A HSV-encephalitis eseteiben észlelt kórszövettani elváltozásokat a **12. számú táblázatban** foglaltuk össze.

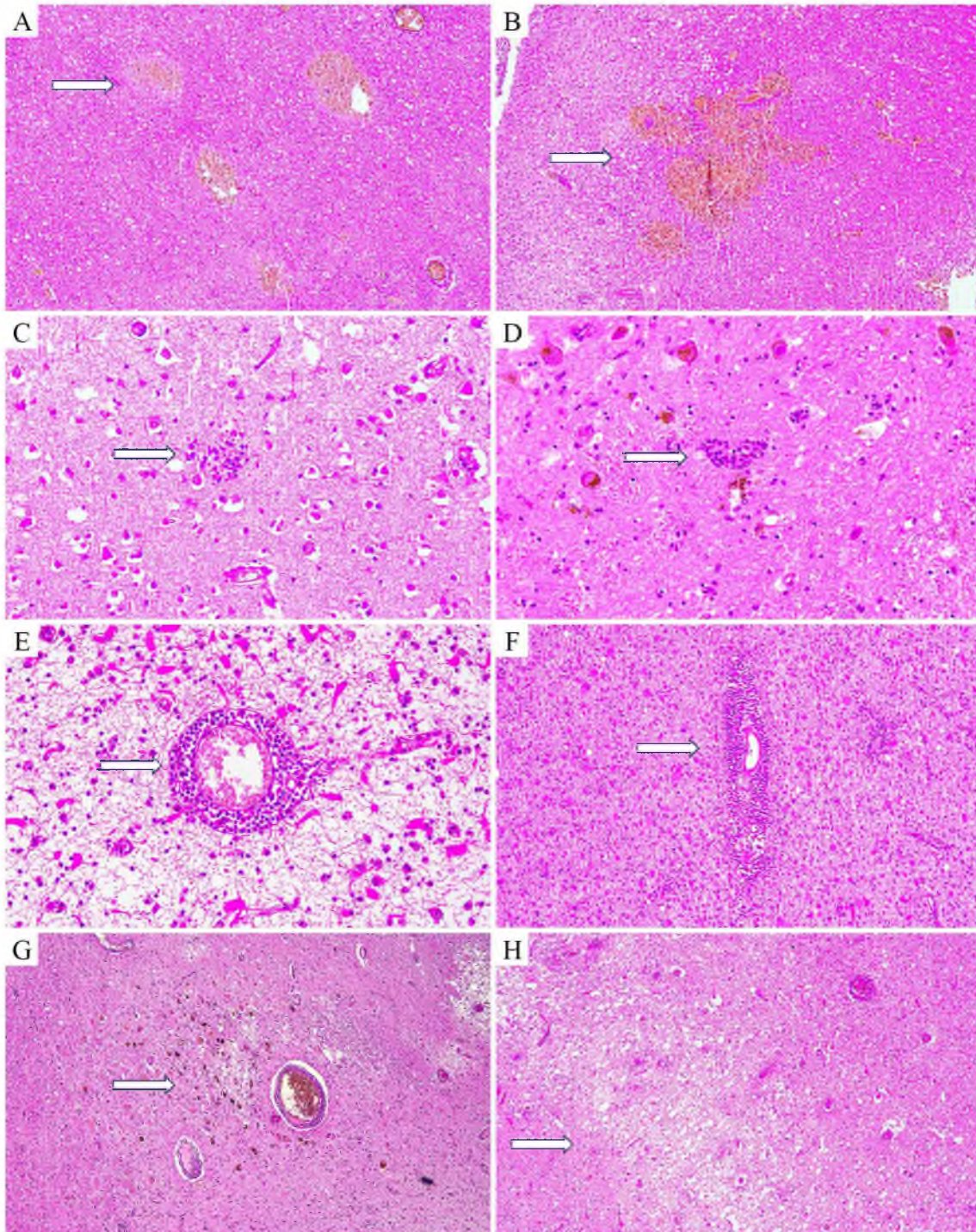


9. ábra: Makroszkópos agyi elváltozások akut és krónikus herpes encephalitisben, elváltozások nyíllal jelölve.

(Forrás: Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet archívum, Néhai Prof. Dr. Majtényi Katalin által készített fényképfelvételek)

A-B-C: Mikrovérzéses laesiók akut herpes encephalitisben.

D-E-F: Cystás atrophia krónikus herpes encephalitisben.



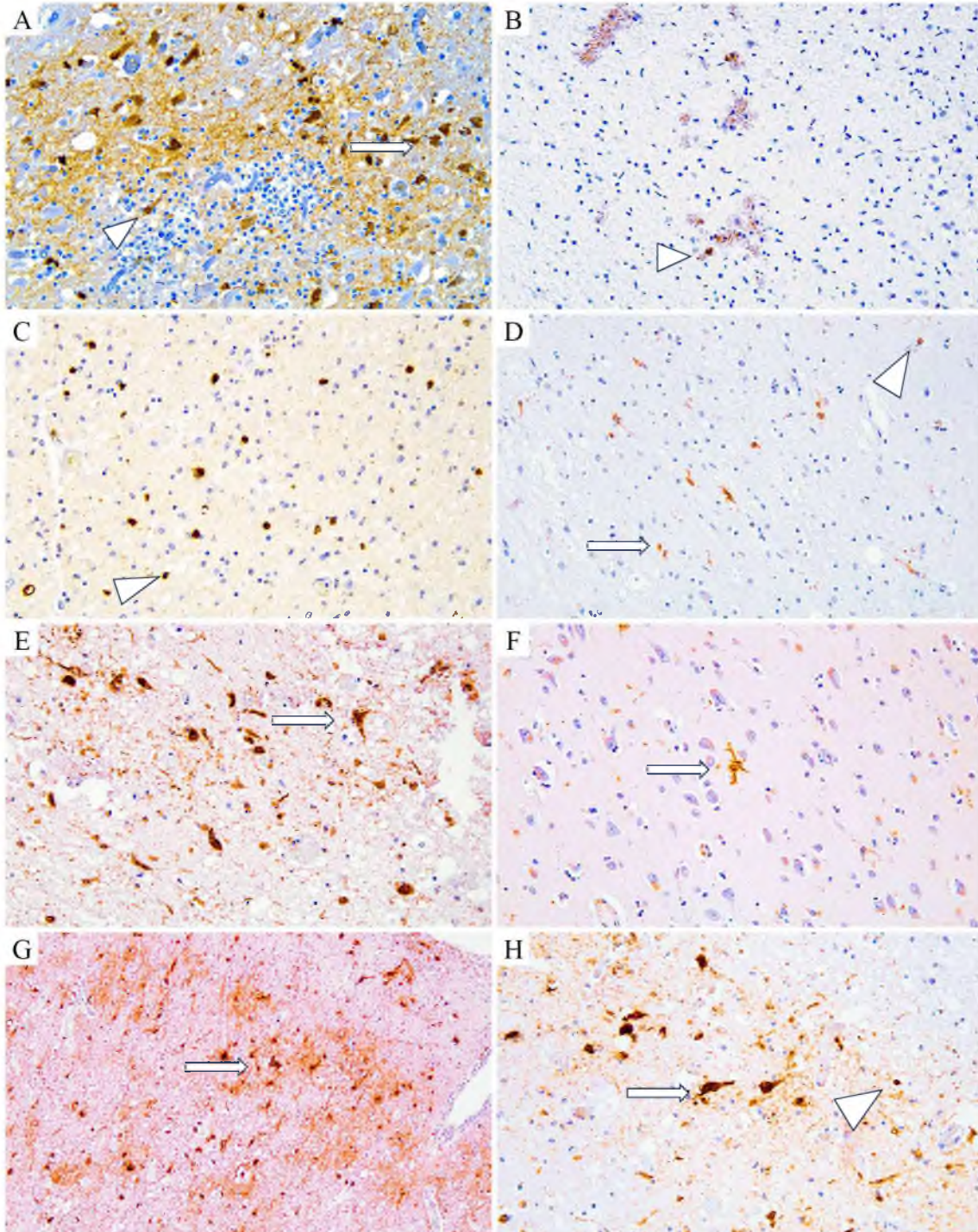
10. ábra: Herpes encephalitis eseteiben észlelt főbb mikroszkópos elváltozások HE festett metszeteken, elváltozások nyíllal jelölve (saját készítésű ábra).

A-B: mikrovérzések (5x).

C-D: mikroglia nodulusok (20x).

E-F: perivascularis lymphocytás infiltráció (20x és 10x).

G-H: nekrotikus léziók (5x).



11. ábra: HSV antigén immunhisztológiai vizsgálattal mutatott neuronális és gliális pozitivitás a hippocampust és a temporalis cortexet érintően: neuron nyíllal, glia nyílhegygel jelölve (saját készítésű ábra).

A-D: hippocampus (20x).

E-H: temporalis cortex (20x).

12. táblázat: HSV encephalitis esetekben észlelt főbb hisztopatológiai elváltozások összefoglaló táblázata (saját készítésű táblázat).

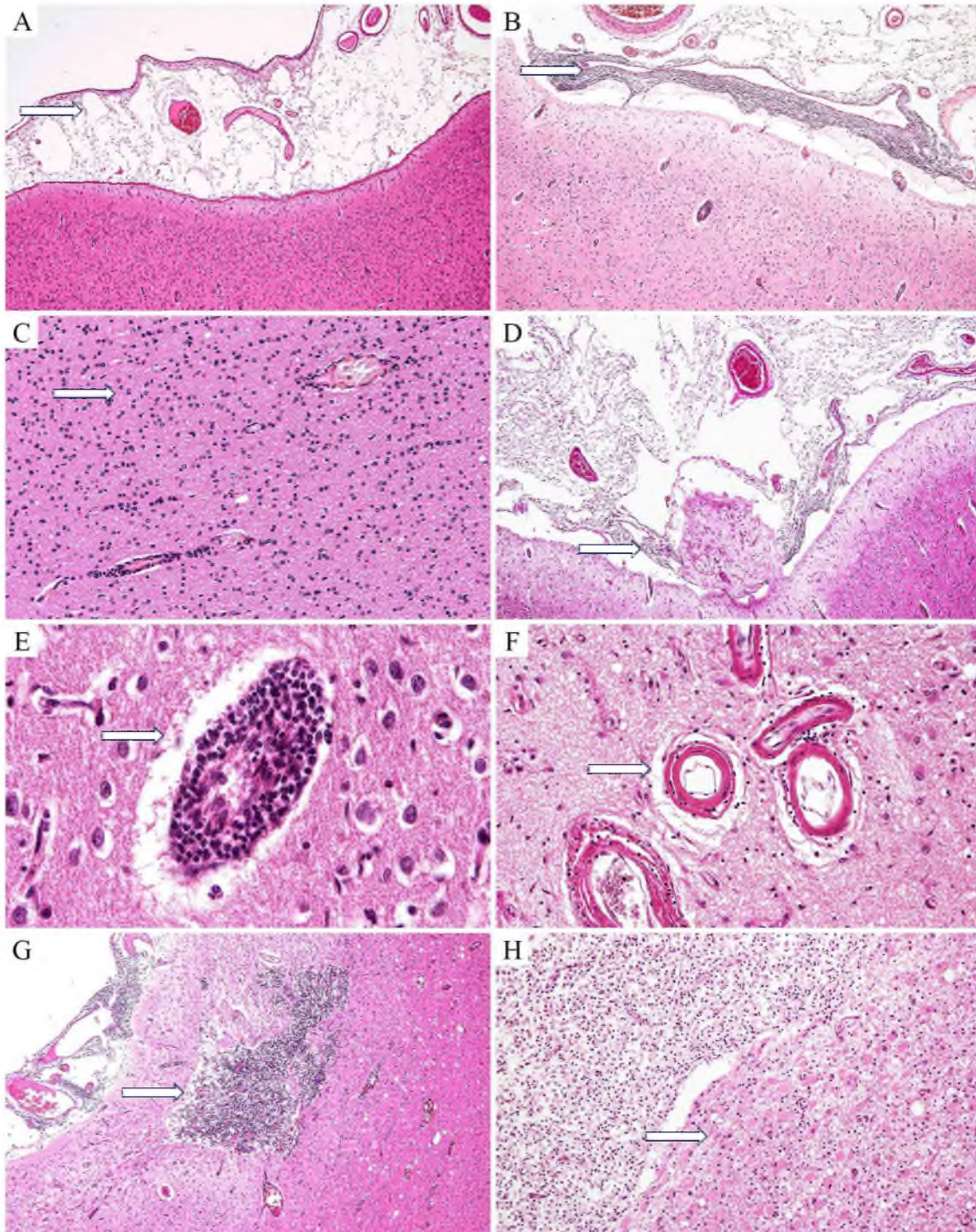
Rövidítések: *AMY:* amygdala; *BG:* basalis ganglion; *CBLL:* cerebellum; *Cx:* cortex; *Dg:* diagnózis; *Nep:* nem egyértelmű pozitivitás; *FR:* frontalis cortex; *HI:* hippocampus; *HSV:* herpes simplex vírus; *MB:* midbrain-középgagy; *MO:* medulla oblongata; *NS:* neurosyphilis; *OCC:* occipitalis cortex; *PA:* parietalis cortex; *PO:* pons; *TE:* temporalis cortex; *TH:* thalamus

Eset szám	HSV IHK	Haemorrhagiás nekrózis	Nem-haemorrhagiás nekrózis	Neutrophil granulocytás beszűrődés	Mikroglia nodulusok	Lymphocytá infiltráció - perivascularis
1	+	-	HI, TE, TH, PO, MO	-	FR, MB	HI, TE, FR, MB, PO, MO
2	+	HI, TE, MB	HI, TE, TH, PO, MO	HI, TE	MB	HI, TE, TH, PO, MO
3	+	HI, TE	-	-	-	HI, TE
4	+	TE	TE	-	-	TE, TH, MO
5	+	-	HI	-	HI	HI, TE, AMY, TH, BG
6	+	-	-	-	-	PA
7	Nep	-	FR, TE	-	TE	TE, TH, OCC
8	+	-	HI, FR, TE	-	HI, TE	HI, TE, FR
9	+	-	HI, CBLL, PO	-	-	HI, CBLL, PO
10	+	-	HI, TE	-	HI, TE	HI, TE
11	Nep	-	FR, TE	-	-	HI, FR
12	-	-	FR, TE	-	FR	FR, TE, MB, MO
13	Nep	-	FR, TE, TH, OCC	-	-	FR, TE, OCC HI, MB

IV.1.2.b. Neurosyphilis hisztopatológiai eltéréseinek áttekintése

A neurosyphilis klinikai diagnózisával bíró eseteket minden vizsgált agyi régióban markáns leptomeningeális és parenchymális gyulladás jellemezte. A corticalis régiókban az agyhártya megvastagodása és masszív gyulladással infiltrátum volt megfigyelhető. A kérgi szürkeállományban súlyos mértékű gliosis mutatkozott, a fehérállományban gliosis és vakuolizációval kísért. Egy-egy esetben úgynevezett corticalis „kitüremkedéseket” figyeltünk meg, amelyek neuronokat is tartalmaztak. A szürke- és fehérállományban perivascularis gyulladása a legtöbb vizsgált régióban megfigyelhető volt. Emellett számos arteriola fala megvastagodott, néhány esetben pedig amyloid angiopathiára utaló elváltozás is megállapítható volt. Számos esetben, a vizsgált agyi régiókban corticalis és subcorticalis infarktust azonosítottunk, diszrupcióval, lymphotikus nodulusokkal, reaktív gemistocytás astrocytosissal és macrophagokkal. A hisztopatológiai elváltozásokat a **12. számú ábrán** tüntettük fel.

A neurosyphilis eseteiben észlelt kórszövettani elváltozásokat a **13. számú táblázatban** foglaltuk össze.



12. ábra: Neurosyphilis eseteiben észlelt főbb mikroszkópos elváltozások HE festett metszeteken, elváltozások nyíllal jelölve (saját készítésű ábra).

- A:** Kiszélesedett leptomeninx (4x). **B:** Leptomeningealis inflammatio (4x).
C: Parenchymalis inflammatio (20x). **D:** Corticalis „extrusio” (4x).
E: Perivascularis inflammatio (4x). **F:** Amyloid angiopathia (20x).
 Corticalis és subcorticalis infarctus:
G: Lymphaticus nodulussal (4x). **H:** Gemistocytás astrocytosissal (10x).

13. táblázat: Neurosyphilis esetekben észlelt hisztopatológiai elváltozások összefoglaló táblázata (saját készítésű táblázat).

Alkalmazott rövidítések: *AMY:* amygdala; *BG:* basalis ganglion és frontobasalis cortex; *CBLL:* cerebellum; *Cx:* cortex; *Dg:* diagnózis; *Nep:* nem egyértelmű pozitivitás; *FR:* frontalis cortex; *HI:* hippocampus és inferior temporalis gyrus; *HSV:* herpes simplex vírus; *MB:* midbrain-középgagy; *MO:* medulla oblongata; *NS:* neurosyphilis; *OCC:* occipitalis cortex; *PA:* parietalis cortex; *PO:* pons; *TE:* temporalis cortex; *TH:* thalamus.

Esetszám	Lymphocytá infiltráció - perivascularis	Lymphocytá infiltráció - parenchymális	Lymphocytá infiltráció - meningealis
1	Cx	Cx, BG	Cx
2	Cx	Cx	Cx
3	Cx	Cx, TH	-
4	-	Cx, AMY	Cx
5	-	HI, CBLL	HI
6	Cx	HI, Cx, BG	HI, Cx, BG
7	Cx, BG, MO	HI, Cx, BG, MO	HI, Cx, BG
8	HI	HI, Cx, MO	HI, Cx
9	-	HI	HI
10	-	-	-
11	-	-	-
12	BG, MO	BG, MO	BG, MO, CBLL
13	TH	TH	-
14	-	-	-
15	-	-	-
16	-	-	-
17	HI	HI	Cx
18	-	-	-
19	-	-	-
20	Cx	HI, Cx	HI, Cx
21	-	-	Cx
22	-	AMY	-
23	-	-	-

IV.1.3. Kóros proteinek immunhisztokémiai vizsgálattal történő elemzése

IV.1.3.1. HSV encephalitis - immunhisztokémiai vizsgálatok és azok eredményei

IV.1.3.1.a. *Tau (AT8) immunhisztokémiai vizsgálat eredményei*

13 esetből 8 esetben észleltünk neuronális AT8-immunreaktivitást és neuropil szálakat. Három esetben Braak NFT I. stádiumot, egy esetben Braak 1a. stádiumot (agytörzs), egy esetben Braak NFT II. és III. stádiumot rögzítettünk, egy esetben pedig nem lehetett meghatározni a Braak-stádiumot.

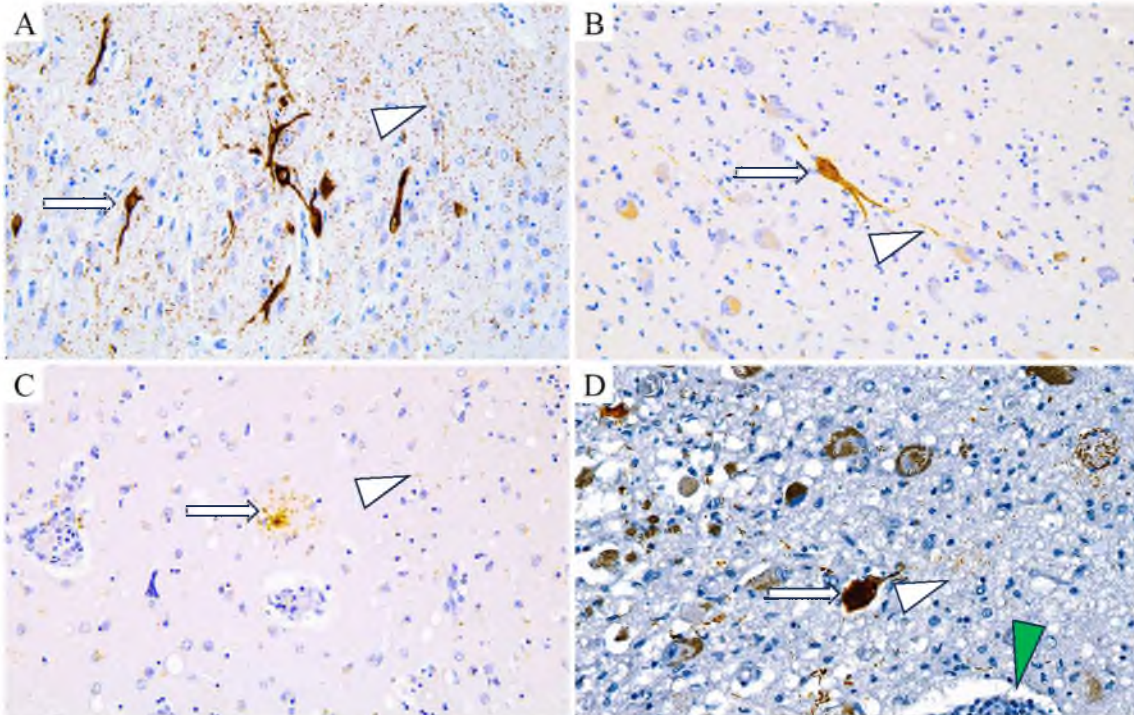
Három esetben AT8-immunreaktivitást észleltünk olyan régiókban, ahol gyulladás is megfigyelhető volt, beleértve a substantia nigrát is, az alábbiak szerint:

Egy esetben (*1. eset*), ahol a betegség időtartama rövid, 9 nap volt, AT8-immunpozitív neuronokat és neuriteket figyeltünk meg a basalis ganglion és a mesencephalon azon területeinél, ahol gyulladás is mutatkozott. **(13. ábra)**

A második esetben (*4. eset*), ahol a betegség rövid, 16 napos időtartamú volt, számos AT8-immunpozitív szál, szemcsét és neuront figyeltünk meg azokban az alábbi anatómiai régiókban, ahol gyulladás is egyértelműen azonosítható volt: hippocampus, entorhinális kéreg, basalis ganglionok, thalamus és amygdala **(14. ábra)**. Ebben, a 4. számú esetben az előbbieket mellett a thalamusban szemcsés, homályos astrocyták és a cortexben ARTAG is megfigyelhető volt, mely utóbbit más esetben nem tudtunk azonosítani.

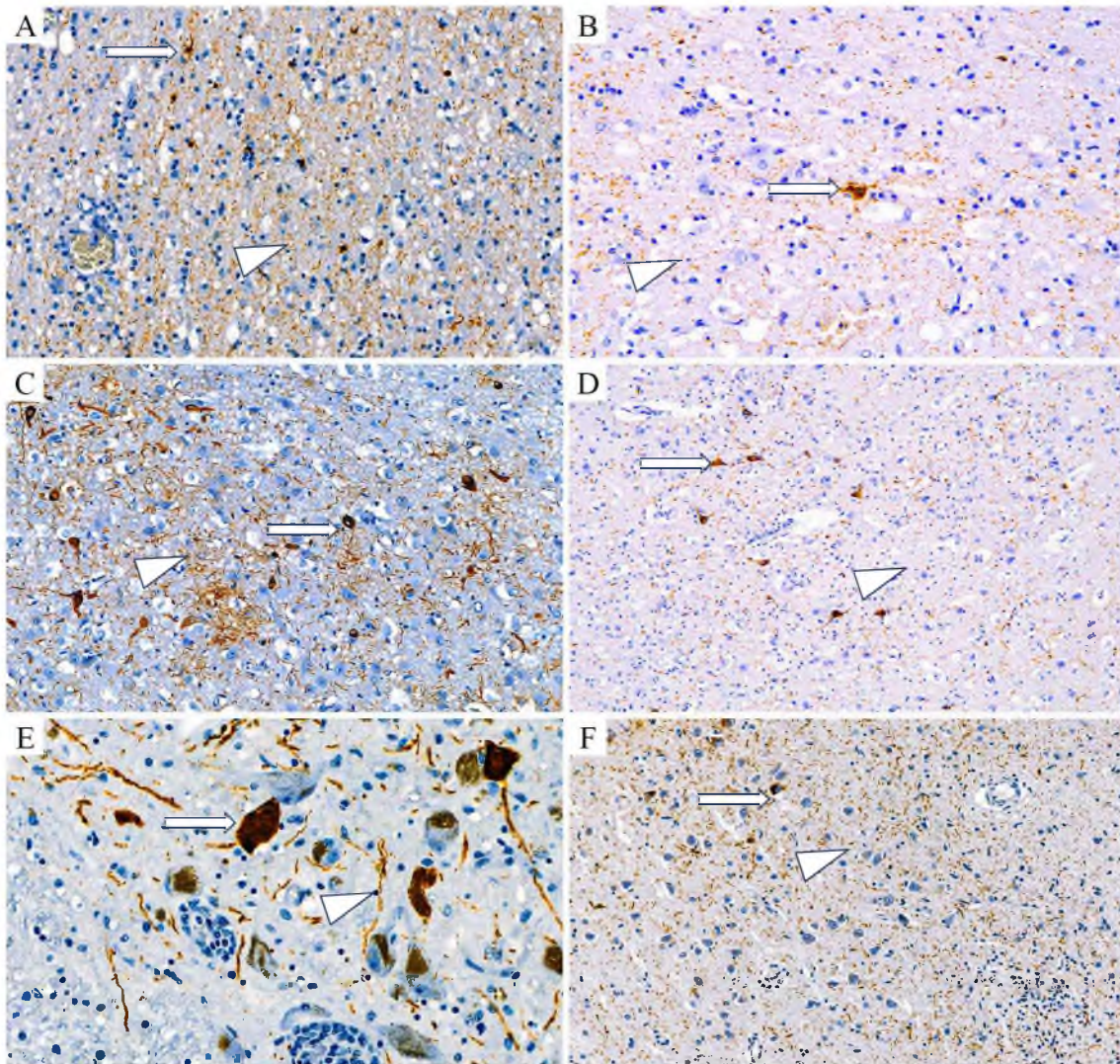
A harmadik esetben (*12. eset*), ahol a betegség időtartama nem volt meghatározható, kevés számú AT8-immunpozitív neuront és neuritet figyeltünk meg a substantia nigra és a tegmentum gyulladással érintett részeiben. **(14. ábra)**

Két esetben, a gyrus dentatus granularis sejtjeiben szintén AT8 immunreaktív neuronokat mutattunk ki.



13. ábra: 1. számú HSV encephalitis esetben AT8 immunpozitív neuronok és neuropil jelenléte a basalis ganglion és substantia nigra állományában és gyulladással asszociáltan: neuron nyíllal, neuropil nyílhegygel, lymphocyták zöld nyíllal jelölve (saját készítésű ábra).

- A:** AT8 pozitív neuronok és neuropil (20x).
- B:** Substantia nigra területi AT8 pozitív neuronok és neuropil (20x).
- C:** Basalis ganglion területi AT8 pozitív neuronok és neuropil (20x).
- D:** Gyulladás asszociált AT8 pozitív neuronok és neuropil (10x).



14. ábra: 4. (A-D) és 12. számú (E-F) HSV encephalitis esetekben AT8 immunpozitív neuronok és neuropil jelenléte egyes anatómiai régiókban: neuron nyíllal, neuropil nyílhegygel jelölve (saját készítésű ábra).

A: Hippocampus (20x).

B: Temporalis cortex (20x).

C: Amygdala (20x).

D: Basalis ganglion (20x).

E: Substantia nigra (20x).

F: Tegmentum (10x).

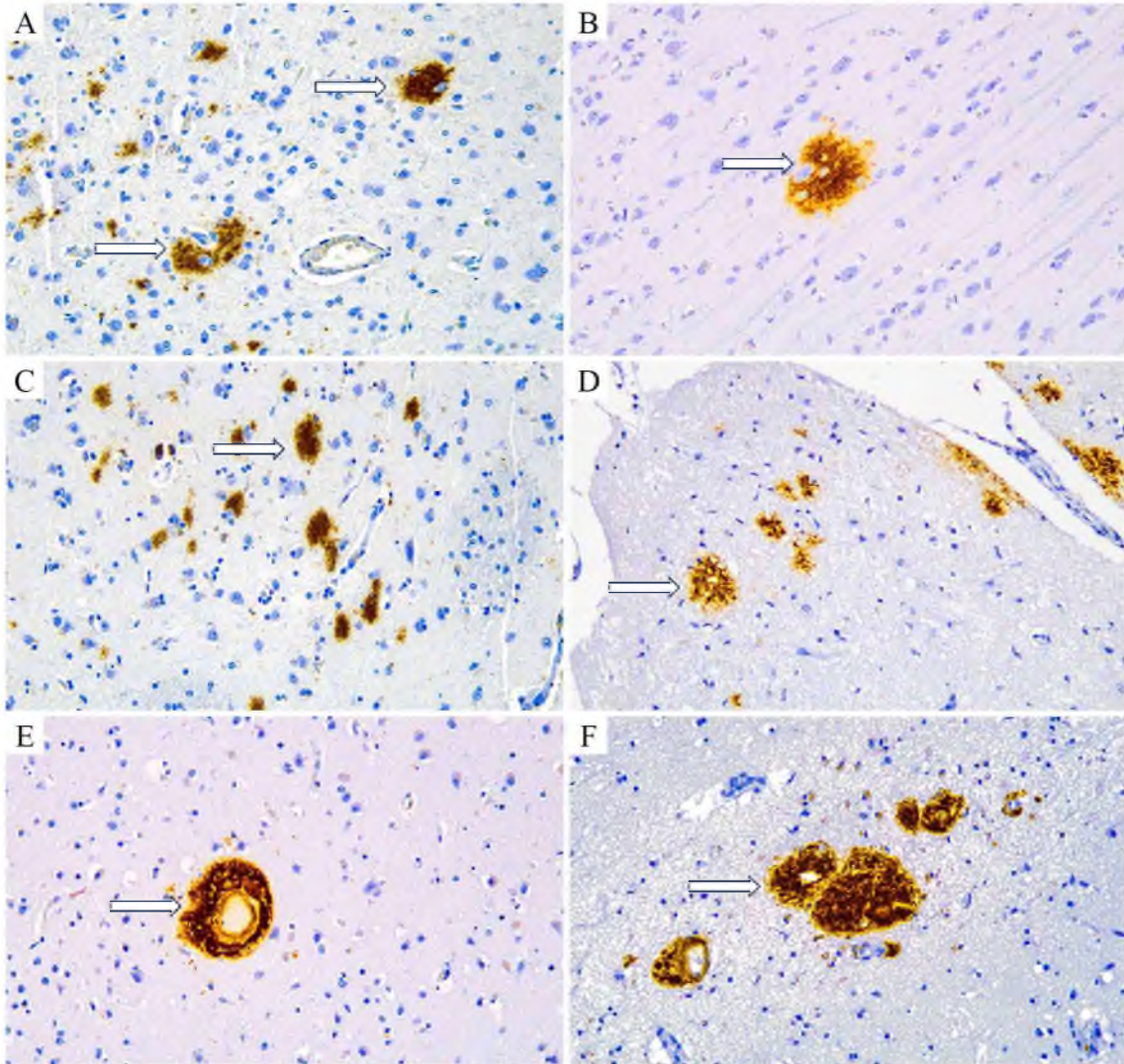
IV.1.3.1.b. A β , α -synuclein, pTDP-43 és p62 immunhisztokémiai vizsgálatainak eredményei

Négy HSV-encephalitises esetben Thal-féle 1. fázisnak megfelelő A β lerakódást találtunk. Egy esetben csak az occipitális cortexben és a striatumban körülírtan volt kimutatható néhány A β lerakódás, más régiókban nem, és összességében a Thal-féle 1. stádiumba volt besorolható. A β plakkok 8 esetben hiányoztak, és egy esetben nem lehetett a Thal-féle fázist értékelni, mivel nem álltak rendelkezésre corticalis blokkok. A β lerakódást a frontális cortexben, az erekben csak egy esetben találtunk (**15. ábra**).

Agytörzsi és agykérgi Lewy-testeket egy HSV-esetben figyeltünk meg (Braak-stádium 5) (**16. ábra**). A többi esetben nem észleltünk Lewy-testeket, bár három esetben nem zárhatjuk ki az 1-es Braak-stádiumot, három esetben pedig a 3-nál kisebb Braak-stádiumot, mivel nem voltak reprezentatív agytörzsi régiók.

Az agykérgi hypoxiás/ischaemiás károsodás eloszlását követő p62-immunpozitív reaktív astrocyták mellett (**16. ábra**) a p62 immunfestés a fentiekben megfigyeltékhez hasonló neuropatológiai jellemzőket mutatott.

Az immunhisztokémiai vizsgálatok eredményeit és az ennek megfelelő stádiumokat a **14. számú táblázatban** tüntettük fel.



15. ábra: HSV encephalitis asszociált A β plakkok jelenléte az egyes anatómiai régiókban, nyíllal jelölve (saját készítésű ábra).

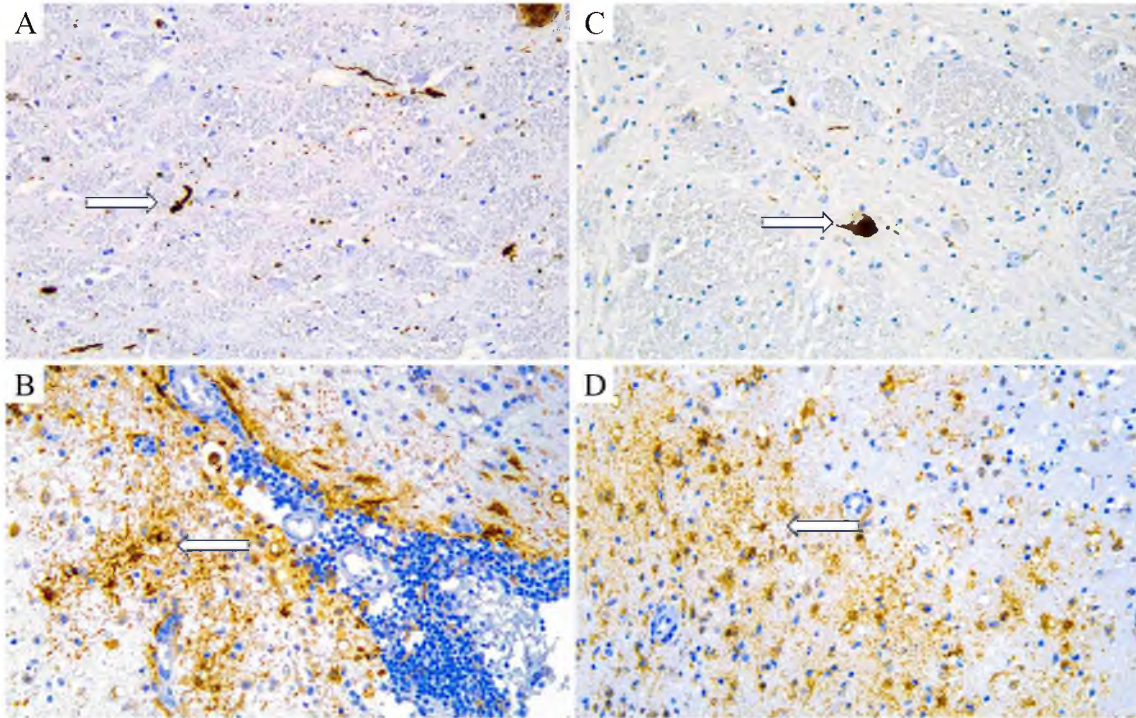
A: Temporalis cortex (20x).

B: Occipitalis cortex (20x).

C: Basalis ganglion (20x).

D: Hippocampus (20x).

E-F: Érfal asszociált plakkok (20x).



16. ábra: HSV encephalitis esetekben észlelt p62 és α -synuclein pozitivitás, nyíllal jelölve (saját készítésű ábra).

- A:** Medulla oblongata α -synuclein immunopozitív Lewy-patológia (20x).
- B:** Thalamus α -synuclein immunopozitív Lewy-patológia (20x).
- C:** Gyrus cinguli p62 immunopozitív astrocyták érfal környezetében (20x).
- D:** Gyrus cinguli p62 immunopozitív astrocyták (20x).

14. táblázat: HSV encephalitis esetek immunhisztokémiai elváltozásainak és stádiumbeosztásának összefoglaló táblázata (saját készítés)

na: nincs adat; *9.eset*: Lewy testek a cortexben és fulfilled kritérium a Braak Lewy test 5. stádiumhoz (B5); *MTL*: medialis temporalis lebeny; +: pozitív; -: negatív; *IR*: immunreaktivitás; *n*: nap; *h*: hónap; *é*: év.

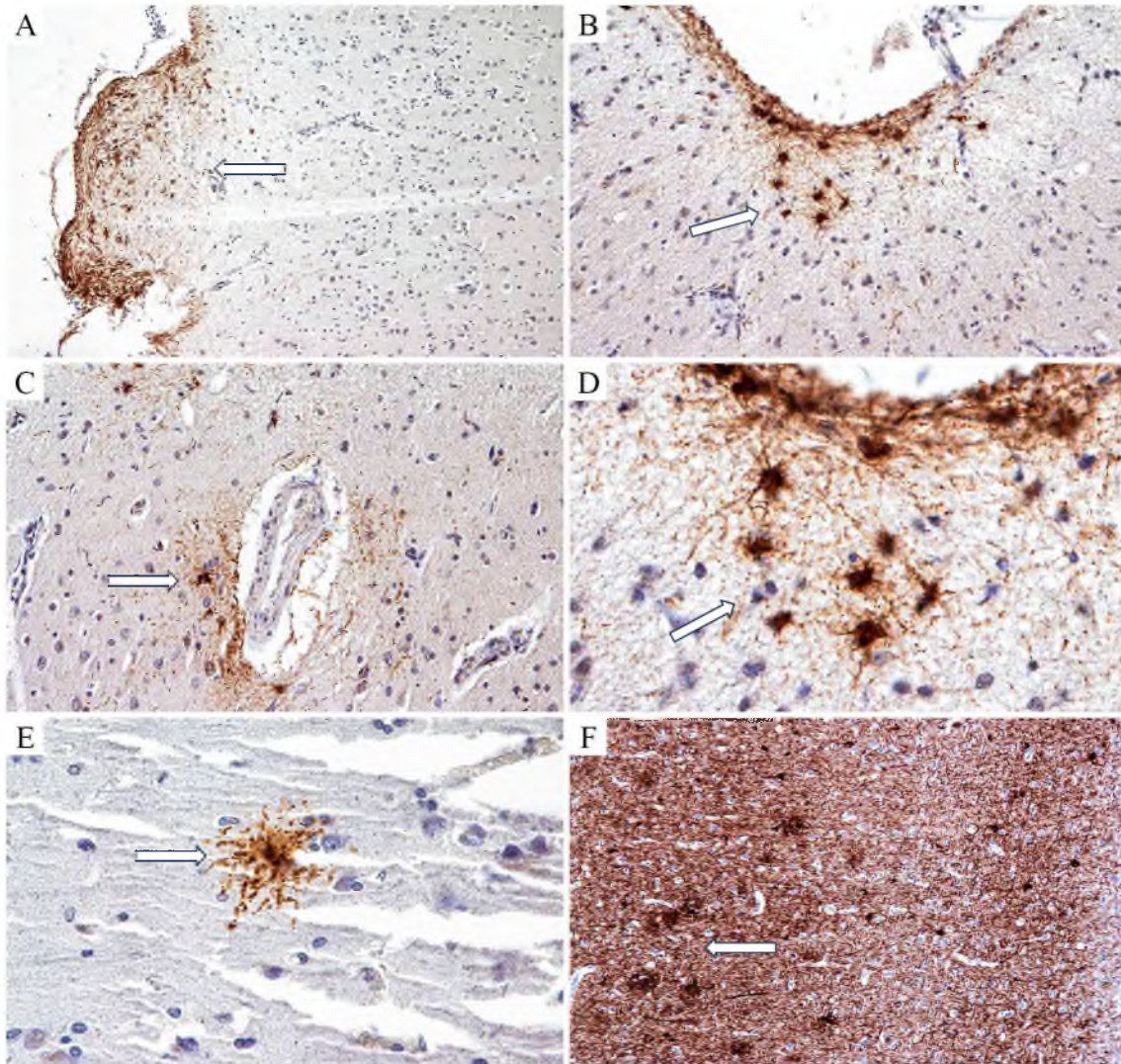
	Esetszám												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Nem	F	F	M	F	M	M	F	F	M	F	M	M	M
Életkor (év)	55	56	42	66	58	63	58	51	65	24	65	41	49
Betegségtartam	9n	11n	12n	16n	23n	45n	7h	1é	2é	3é	6é	na	na
Thal fázis	0	0	0	0	1	1	1	0	0	na	1	0	0
A β az érfalakban	-	-	-	-	+	-	-	-	-	na	-	-	-
Braak NFT stádium	1a	0	0	I	0	na	I	I	II	0	III	0	0
ARTAG	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
α -synuclein	-	-	0	0	-	-	-	0	+(B5)	0	-	-	-
Neuronális AT8 IR													
neocortex	-	-	-	+	-	-	-	na	-	na	+	-	-
hippocampus / MTL	na	-	-	+	-	na	+	+	+	-	+	-	-
basalis ganglion	+	-	na	na	-	-	-	na	na	na	na	-	-
thalamus/hypothalamus	na	-	-	+	na	na	na	na	-	na	na	na	na
középagy	+	-	na	na	-	na	na	-	na	na	-	+	-
pons	+	-	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na
medulla	na	na	+	+	na	na	na	-	-	-	na	na	na
cerebellum	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na

IV.1.3.2. Neurosyphilis - immunhisztokémiai vizsgálat eredményei

IV.1.3.2.a. Tau (AT8) immunhisztokémiai vizsgálat eredményei

A 23 esetből 19 esetben figyeltünk meg neuronális AT8-immunreaktivitást és neuropil szálakat. Az AT8-immunreaktivitást mutatók közül 14 esetben a várt Braak NFT stádiumtól eltérő régiók is érintettek voltak, az alábbiak szerint: AT8-immunpozitív neuronok és neurofibrilláris kötegek voltak megfigyelhetőek 9 esetben a cortexben, 1 esetben (18.) a basalis ganglionokban és 1 esetben (16.) a substantia nigrában, valamint neuropil szálakat is azonosítottunk. Nyolc esetben AT8-immunpozitív neurit és neuron jelenlétét is megerősítettük a gyulladással összefüggő régiókban. Néhány esetben nem különálló neuritet, hanem azok csoportos megjelenését is észleltük. Egy esetben a Braak NFT VI. stádiuma és összefüggő foszforilált-tau patológia volt megfigyelhető minden vizsgált régióban, ami nagy valószínűséggel AK-val összefüggésben fennálló neuropatológiai elváltozásnak felel meg. Öt esetben Braak NFT I. stádiumot, 6 esetben Braak NFT II. stádiumot és 3 esetben Braak NFT III. stádiumot állapítottunk meg. Hat esetben a hippocampusból származó minta nem állt rendelkezésünkre, így a Braak NFT stádium meghatározására sem nyílt lehetőségünk. **(17. ábra)**

A 23 neurosyphilises esetből ötben corticalis ARTAG egyértelműen diagnosztizálható volt. Egy esetben gyulladást is mutató két corticalis régióban subpialisan és a cortexben perivascularisan rögzítettük, tüske alakú astrocyták formájában. Ebben az esetben corticalis „kitüremkedést” is észleltünk, melyben subpialis ARTAG szintén azonosítható volt. Egy esetben négy, egy esetben két, két esetben pedig csak egy corticalis régióban találtunk granuláris-homályos astrocytákat hol elszórtan, hol nagyobb kiterjedésben **(17. ábra)**.



17. ábra: AT8 immunpozitív sejtek neurosyphilis esetekben, az elváltozások nyíllal jelölve (saját készítésű ábra).

A: Corticalis „extraction”, subpialis ARTAG (10x).

B: Subpialis AT8 pozitivitás „thorne shaped” astrocytákkal (10x).

C: Perivascularis AT8 pozitív ARTAG (10x).

D-E: AT8 pozitív „thorne shaped” és „granular fuzzy” astrocyták corticalis ARTAG-ban (40x).

F: Bielschowsky-ezüst festéssel neurofibrillaris kötegek és neuritikus plakkok temporalis cortexben (10x).

IV.1.3.2.b. A β , α -synuclein, pTDP-43 és p62 immunhisztokémiai vizsgálatok eredményei

Tizenegy esetben találtunk változó sűrűségű és anatómiai eloszlású A β plakkokat. Ezek közül három esetben A β lerakódást találtunk az erekben is, amelyek a kérgi régiókra és az amygdalára korlátozódtak. **(18. ábra)**

Két esetben (14. és 22.) α -synuclein lerakódások voltak.

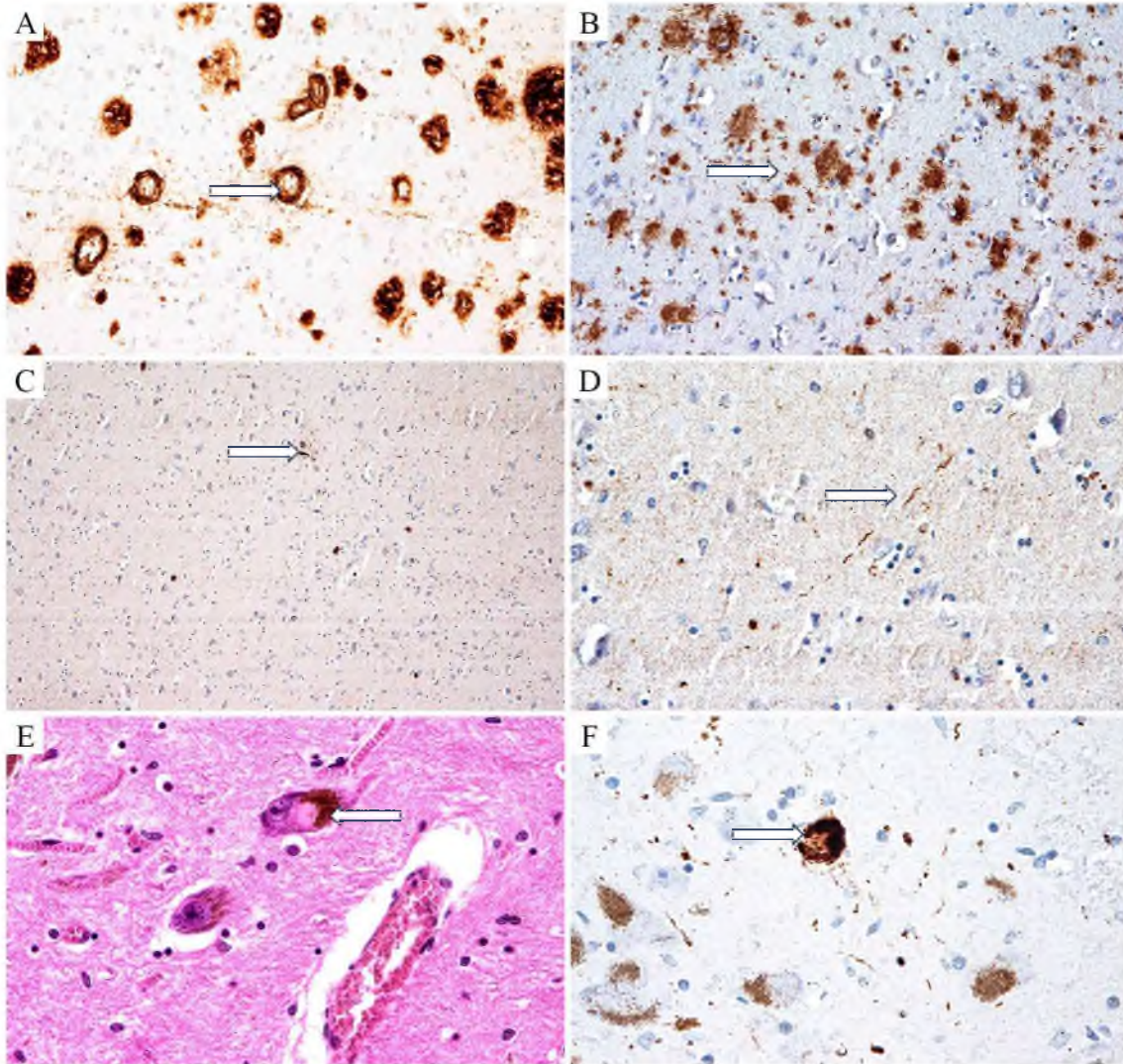
Az első (22. számú) esetben, amelynél a Braak NFT VI. stádiumban volt, Lewy-testek és Lewy-neuritek voltak jelen az amygdalában. **(18. ábra)** Az α -synuclein immunreaktivitás hiányzott a basalis ganglionokból és az összes vizsgált agykérgi régióból. Az agytörzs ebben az esetben nem állt rendelkezésre.

A második (14. számú) esetben Lewy-testeket és Lewy-neuriteket figyeltünk meg a substantia nigrában. **(18. ábra)** Az α -synuclein immunreaktivitás hiányzott a hippocampusból és az összes vizsgált agykérgi régióból, ami a Braak 3. stádiumnak felel meg. Más agytörzsi régiók és az amygdala nem állt rendelkezésre ebben az esetben.

A pTDP-43 immunfestés minden esetben negatív volt az összes vizsgált agyi régióban.

A p62 immunfestés hasonló neuropatológiai jellemzőket mutatott, mint a foszforilált-tau és az α -synuclein patológia esetében.

Az immunhisztokémiai vizsgálatok eredményei szerinti betegség-specifikus stádiumbeosztásokat a **15. számú táblázatban** tüntettük fel.



18. ábra: Neurosyphilis esetekben észlelt A β plakkok és α -synuclein pozitivitás, nyíllal jelölve (saját készítésű ábra).

A: Basalis ganglion területi A β plakkok (20x).

B: Cerebellaris A β plakkok (20x).

C-D: Amygdala: α -synuclein pozitív Lewy-neurit (10x és 40x).

E: Substantia nigra: Lewy-test (HE, 20x).

F: Substantia nigra: α -synuclein pozitív Lewy-test (20x).

15. táblázat: Neurosyphilis esetek immunhisztokémiai vizsgálatai és eredményei, betegségsspecifikus stádiumbosztásokkal (saját készítés).

Rövidítések: MTL: medialis temporalis lebeny; na: nincs adat; +: pozitív; -: negatív; IR: immunreakció.

Esetszámok	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Nem	F	M	F	M	F	F	M	M	F	M	M	F	M	M	F	M	M	M	M	F	M	M	M
Életkor (év)	45	64	69	36	36	38	42	58	65	69	75	76	48	65	67	69	69	72	86	43	50	70	72
Betegségi tartam (év)	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	3	4	4	4	4	4	4	4	5	5	5	5
Thal fázis	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	1	3	0	2	0	1	0	0	1	0	0	5	2
Aβ az érfalakban	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+
Braak NFT stádium	na	na	na	0	I	0	II	I	II	I	na	II	II	III	I	II	III	III	na	I	na	VI	II
Corticalis ARTAG	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Alpha-synuclein*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+(B3)	-	-	-	-	-	-	-	+(A)	-
pTDP-43	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
neuronális AT8 IR																							
neocortex	-	+	+	-	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
hippocampus / MTL	na	na	na	-	+	-	+	+	+	+	na	+	+	+	+	+	+	+	na	+	na	+	+
basalis ganglion	na	na	na	-	na	-	+	na	na	na	na	-	na	na	-	na	na	+	na	na	na	+	na
thalamus/hypothalamus	na	na	-	na	-	na	na	na	na	na	na	na	-	+	+	na	na	na	na	na	na	na	na
középgagy	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	+	na	na	na	na	na	na	na
pons	na	na	na	na	na	na	na	+	na	na	na	na	na	na	na	+	+	na	+	na	na	na	na
medulla	na	na	na	na	-	na	+	na	na	na	na	na	na	na	+	na	na	-	na	na	na	na	na
cerebellum	na	na	na	na	-	na	na	na	na	na	na	-	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na	na

IV.2. α -Synuclein eloszlása és gyakorisága a hajléktalan populációban

IV.2.1. Demográfiai adatok

A rendelkezésünkre álló hajléktalan kohorszból 44 eset felelt meg a beválasztási kritériumainknak, ebből 6 nő és 38 férfi volt. A vizsgált kohorsz átlagéletkora 58 év volt (tartomány 32–67). A holttestek boncolására a halál beállta után átlagosan 4 nappal (tartomány 0–14) később került sor.

A vezető halálok a kohorszban a hypothermia volt (*21 eset*), melyet csökkenő gyakorisági sorrendben az alábbiak követtek: krónikus obstruktív tüdőbetegség (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) (*5 eset*), tályogosan beolvadó bronchopneumonia (*3 eset*), ischaemiás cardiomyopathia (*3 eset*), tüdőembólia (*3 eset*), nyombélfekély perforáció okozta peritonitis (*2 eset*), lobaris pneumonia (*2 eset*), gyógyszer-túladagolás (*1 eset*), sokszervi elégtelenség (*1 eset*), etilén-glikol-mérgezés (*1 eset*), májelégtelenség (*1 eset*), ulcus cruris okozta sepsis (*1 eset*).

Kutatásunk szempontjából jelenleg relevanciával nem bír, azonban megemlítjük, hogy a véralkohol vizsgálat alapján 35 esetben negatív eredményt kaptunk, 3 esetben enyhe, 5 esetben közepes mértékű, 2 esetben súlyos mértékű alkoholos befolyásoltság fennállta volt megállapítható a halál beálltakor. Egy esetben új típusú pszichoaktív szer (*2. eset, 35 éves férfi*), egy esetben etilén-glikol (*37. eset, 32 éves férfi*) volt kimutatható olyan koncentrációban, melyek az egyének közvetlen halálokként is szolgáltak.

A boncolás során az általános és koszorúverőér hálózatot érintő atherosclerosis mellett nagy számban igazoltuk, későbbiekben kórszövettani vizsgálattal is, krónikus obstruktív tüdőbetegség, valamint máj steatosis fennálltát, melyek a vizsgált populáció esetén jellemző kórtani elváltozásoknak tekinthetők.

A vizsgált kohorsz demográfiai adatait, a halálokokat és a boncolás során észlelt főbb szervi elváltozásokat a **16. számú táblázatban** foglaltuk össze

16. táblázat: Kohorsz demográfiai adatainak, a halálokoknak és a boncolás során észlelt főbb elváltozásoknak összefoglaló táblázata
 Rövidítések: *F*: férfi; *N*: nő; *na*: nincs adat, ismeretlen személyazonosságú egyének; *PMI*: postmortem idő, *ISZB*: Ischaemiás szívizombetegség, *WF*: Wischnowsky-fekély, *KCB*: Közepes mértékű coronaria-betegség; *SCB*: Súlyos mértékű coronaria-betegség; *COPD*: Krónikus obstruktív tüdőbetegség; *GI*: Gastrointestinalis; *SÁÉ*: Súlyos mértékű általános érlemzesedés; *KÁÉ*: Közepes mértékű általános érlemzesedés.

Eset szám	Nem	Kor	PMI	Halál oka	WF	Neurológia	Bonctani elváltozások – szervenkénti felsorolásban					
							Szív	Tüdő	ÉR	GI	Máj	Vese
1	F	59	3	hypothermia	+						fibrosis steatosis	
2	F	35	4	drog túladagolás				oedema				
3	F	41	5	hypothermia	+						steatosis	
4	F	67	2	COPD			KCB	emphysema	SÁÉ		steatosis	nephrosclerosis pyelonephritis
5	F	60	4	nyombél fekély átfürödés, peritonitis			KCB		SÁÉ		steatosis	
6	F	64	4	hypothermia				emphysema	KÁÉ			nephrosclerosis pyelonephritis
7	F	34	4	broncho- pneumonia						pancreatitis	steatosis	
9	N	60	2	hypothermia	+		KCB	emphysema	SÁÉ		steatosis	
10*	F	60	4	hypothermia			SCB	emphysema	SÁÉ		steatosis	
11*	F	56	2	hypothermia	+		KCB	emphysema	SÁÉ		steatosis	
12	F	56	4	hypothermia	+		SCB ISZB	emphysema adenocarcin oma	SÁÉ			
13	F	49	8	ISZB			SCB ISZB	emphysema				
14	N	55	4	hypothermia	+			emphysema	KÁÉ		steatosis	

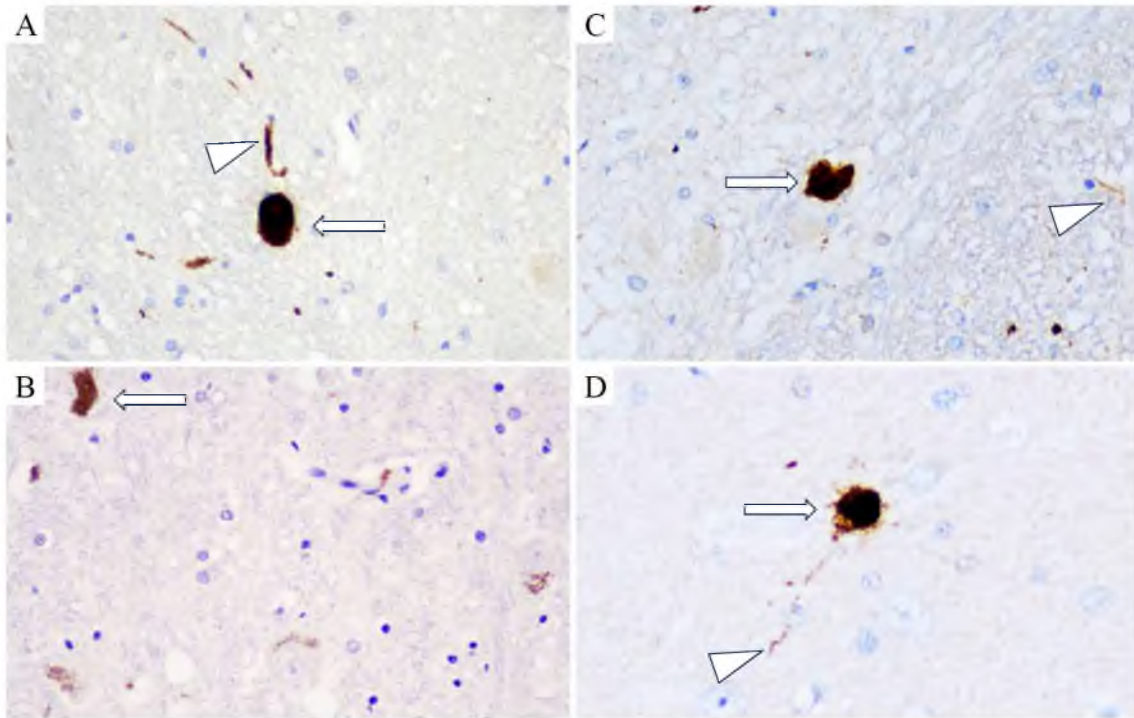
15*	F	59	3	hypothermia	+	alkohol- függőség		emphysema	KÁÉ		steatosis	pyelonephritis
16	F	59	2	nyombél- fekély átfűródás, peritonitis				emphysema	KÁÉ		fibrosis steatosis	
17	F	51	7	hypothermia		alkohol függőség		emphysema	KÁÉ	ulcus duodeni	steatosis	
18	F	56	3	COPD					KÁÉ		steatosis	
19	F	60	12	sokszervi elégtelenség					SÁÉ			
20	N	62	2	COPD				emphysema			steatosis	
21	F	55	0	hypothermia	+			emphysema	KÁÉ		steatosis	pyelonephritis
22	F	60	3	abscedálódo broncho- pneumonia			dilatatio	emphysema			steatosis	pyelonephritis
23	F	58	9	hypothermia				abscedálódo broncho- pneumonia			steatosis	
24	N	52	3	tüdőembólia			SCB	tüdőembólia	KÁÉ		steatosis	
25	F	50	1	COPD			KCB	emphysema	SÁÉ		steatosis	pyelonephritis
26	F	51	2	hypothermia	+							
27	F	49	2	COPD								
28	F	50	1	abscedálódo broncho- pneumonia			dilatatio	abscedálódo broncho- pneumonia	KÁÉ	pancreatitis		nephrosclerosis pyelonephritis
29	F	65	9	hypothermia			KCB		KÁÉ		cirrhosis	
30	F	44	1	tüdőembólia				tüdőembólia emphysema	ulcus cruris			
31	F	51	7	hypothermia		alcohol- függőség	SCB	emphysema	SÁÉ		fibrosis steatosis	nephrosclerosis

32	F	52	5	hypothermia				emphysema	lábszár amputáció			
33	F	66	1	ulcus cruris, sepsis				emphysema	KÁÉ ulcus cruris		steatosis	
34	F	62	9	hypothermia	+		KÁÉ	emphysema gégerák	KÁÉ			
35	N	67	2	ISZB			SCB ISZB	emphysema	SÁÉ			nephrosclerosis
36	F	64	1	hypothermia	+			emphysema				
37	F	32	11	etilén-glikol mérgezés								
38	N	na	14	máj- elégtelenség			KÁÉ	emphysema	KÁÉ		cirrhosis májelég- telenség	
39	F	62	4	hypothermia	+			adeno- carcinoma	SÁÉ		metastasis	
40	F	51	4	lobaris pneumonia				emphysema			steatosis	
41	F	65	1	tüdőembólia			KCB	emphysema	KÁÉ			nephrosclerosis pyelonephritis
42	F	59	5	hypothermia	+		KCB	adeno- carcinoma emphysema	SÁÉ			nephrosclerosis pyelonephritis
43	F	58	2	lobaris pneumonia				emphysema			fibrosis steatosis	
44	F	na	14	hypothermia		contusio cerebri		emphysema bronchopne umonia	KÁÉ			
45	N	61	9	ISZB			KCB	emphysema	KÁÉ		fibrosis	nephrosclerosis

IV.2.2. *Lewy-patológiát mutató esetek stádiumbeosztása*

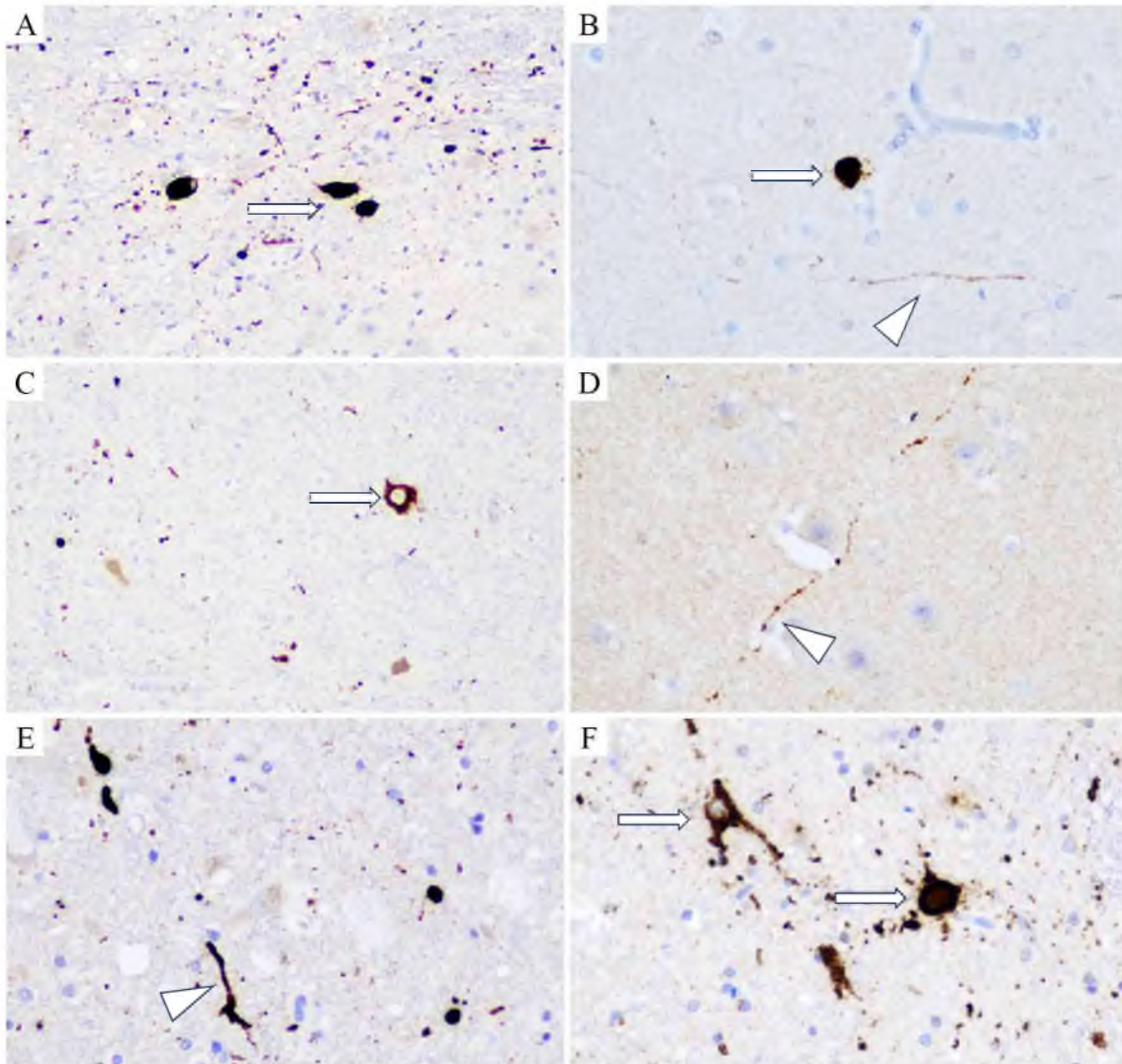
A 44 vizsgált esetből 3 esetben sikerült a központi idegrendszerben Lewy-patológia fennálltát igazolnunk. Mindhárom eset férfi nemű volt, életkoruk 56-60 év közötti tartományba esett. A halál oka mindhárom vizsgált személy esetében hypothermia volt.

Az egyik esetben Braak 2. stádiumot állapítottunk meg (*10. eset, 60 éves férfi*), Lewy-testek voltak jelen a medulla oblongata tegmentumában és a pons állományában is, a locus coeruleust érintően. **(19. ábra)** További két esetben Braak 4-es stádiumot (*11. eset, 56 éves férfi; 15. eset, 59 éves férfi*) igazoltunk, Lewy-testek az agytörzsben és az amygdalában is jelen voltak. **(19. ábra)** A *15. eset* Lewy pozitivitást mutatott továbbá a gerincvelőben és a cauda equina állományában is. A nervus vagus extramedullaris részlete mindhárom esetben azonban csak az egyik oldalon volt elérhető. α -Synuclein immunpozitivitás csupán a 15. számú esetnél volt megerősíthető. **(20. ábra)** A 10. és 15. számú esetben mindkét oldali bulbus olfactorius is vizsgálható volt, mindegyik esetben enyhe mértékű α -synuclein immunpozitivitást tudtunk igazolni. **(21. ábra)**



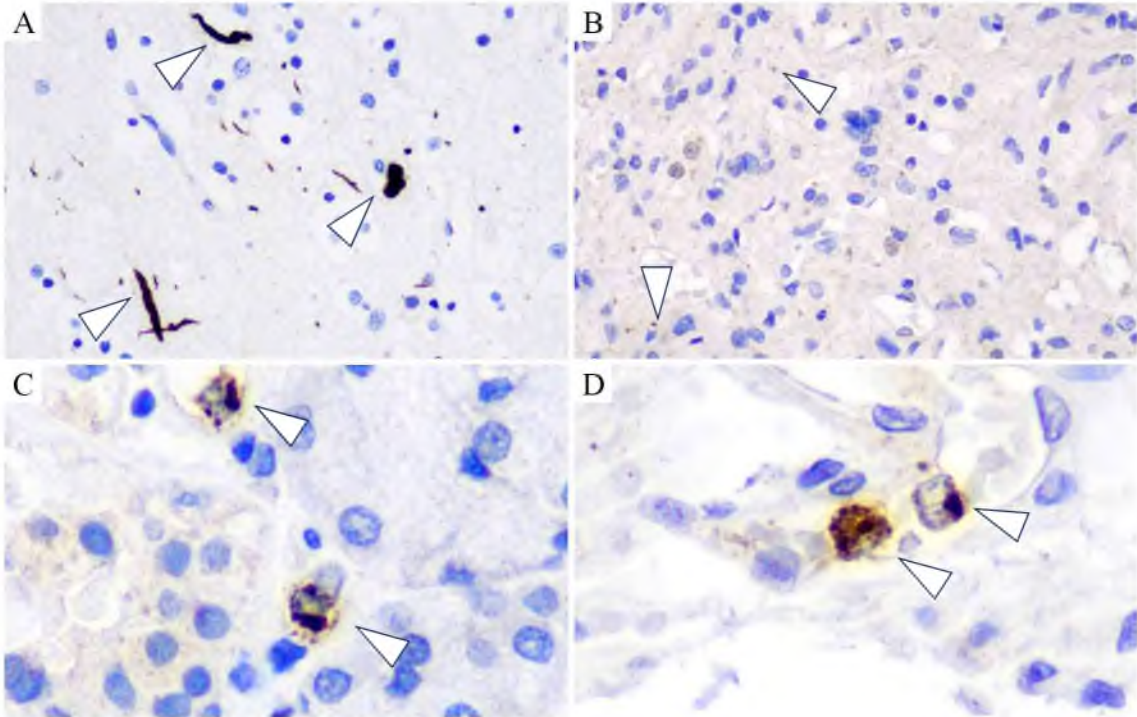
19. ábra: A 10. (A és B) és 11. (C és D) számú esetekben egyes anatómiai régiók 5G4 antitesttel jelzett α -synuclein pozitivitása, neuronális pozitivitás nyíllal, Lewy-neuritis nyílhegygel jelölve (saját készítésű ábra).

- A:** Nucleus dorsalis nervi vagi pozitivitás (10. eset, 20x).
- B:** Substantia nigra pozitivitás (10. eset, 20x).
- C:** Nucleus dorsalis nervi vagi pozitivitás (11. eset, 20x).
- D:** Amygdala pozitivitás (11. eset, 20x).



20. ábra: A 15. számú esetben egyes anatómiai régiók 5G4 antitesttel jelzett α -synuclein pozitivitása, neuronális pozitivitás nyíllal, Lewy-neurit nyílhegygel jelölve (saját készítésű ábra).

- A:** Nucleus dorsalis nervi vagi (20x).
- B:** Amygdala (20x).
- C:** Substantia nigra (20x).
- D:** Hippocampus (20x).
- E:** Gerincvelő cervicalis szakasz (20x).
- F:** Gerincvelő thoracalis szakasz (20x).



21. ábra: α -Synuclein patológia 5G4 antitesttel bulbus olfactoriusban és perifériás szervek részleteiben a 10., 11. és 15. számú esetekben, pozitívítás nyílhegygel jelölve (saját készítésű ábra).

A: 15. számú eset: bulbus olfactorius (10x).

B: 15. számú eset: mellékvese velőállomány (10x).

C: A glandula submandibularisban mindhárom esetben α -synuclein immunreaktív macrophagok mutatkoztak (20x).

D: Az oesophagusban mindhárom esetben α -synuclein immunreaktív macrophagok mutatkoztak (20x).

IV.2.3. *α -Synuclein pozitív esetekhez társuló patológiák*

Két esetben (*10. és 11. eset*) Braak NFT I. stádiumot rögzítettünk, míg a 3. esetben Braak 1b stádiumot írtunk le, a transztorhinalis kérgi neuronokban csupán finom granularis AT8 citoplazma pozitívítás mutatkozott. Egyik esetben sem sikerült tau patológiát, beleértve az ARTAG-ot is, igazolnunk. Szintén nem igazolódott TDP-43 patológia és CAA sem.

A medulla oblongata α -synuclein immunpozitív 10., 11., 15. számú esetek neuropatológiai elváltozásait, betegségspecifikus stádiumbeosztását a **17. számú táblázatban** foglaltuk össze.

17. táblázat: Lewy patológiát mutató esetek neuropatológiai elváltozásainak és betegség-specifikus stádiumbeosztásának összefoglaló táblázata.

Rövidítések: F: férfi; CAA: Cerebralis amyloid angiopathia; ARTAG: Aging-related tau astrogliopathy

Eset szám	Életkor (év)	Nem	Lewy-test pozitív agyi régiók (H&E)	Lewy-related synuclein patológiát mutató agyi régiók	Braak LRP stádium	Braak NFT stádium	Thal fázis	CAA	TDP 43	ARTAG
10	60	F	Medulla oblongata	Medulla oblongata, Pons (locus coeruleus)	2	I	0	–	–	–
11	56	F	Medulla oblongata	Medulla oblongata, Pons (locus coeruleus), Mesencephalon (substantia nigra), Amygdala	4	Ib	0	–	–	–
15	59	F	Medulla oblongata, Pons (locus coeruleus), Mesencephalon (substantia nigra), Amygdala	Medulla oblongata, Pons, Substantia nigra, Amygdala, Striatum, Hippocampus CA2 szubrégió	4	I	0	–	–	–

IV.2.4. Lewy-patológia gyakorisága és eloszlása perifériás szövetmintákban

A vizsgált minták egyikében sem tudtuk Lewy-patológia fennálltát igazolni.

IV.2.5. 5G4 pozitív makrofágok jelenléte perifériás szövetmintákban

Mind a 44 esetben értékeltük az 5G4 immunreaktivitást a submandibularis mirigyben, a parotisban, a nyelőcsőben és a gyomorban. A három, Lewy-patológiát mutató esetben, valamint további 5 esetben, amelyek azonban nem mutattak cerebralis Lewy-patológiát, 5G4-pozitív szöveti macrophágok kimutathatók voltak. **(18. táblázat és 21. ábra)**

18. táblázat: 5G4 (α -synuclein) immunpozitív macrophágok jelenlétének összefoglaló táblázata a submandibularis mirigyben, a parotisban, a nyelőcsőben és a gyomorban. *Rövidítések: F: férfi, N: nő*

Esetszám	Nem	Életkor	Postmortem idő (nap)	Submandibularis mirigy és parotis	Nyelőcső és gyomor
3	F	41	5	Csak macrophágok	Csak macrophágok
4	F	67	2	Csak macrophágok	Csak macrophágok
5	F	60	4	Csak macrophágok	Csak macrophágok
10	F	60	4	Csak macrophágok	Csak macrophágok
11	F	56	2	Csak macrophágok	Csak macrophágok
15	F	59	3	Csak macrophágok	Csak macrophágok
20	N	62	2	Egyetlen macrophág	Csak macrophágok
45	F	61	9	Csak macrophágok	Csak macrophágok

IV.3. Emberi prionbetegséggel kapcsolatos tanulmányunk eredménye

Tanulmányunkban összesen 405 sCJB-ben vagy gCJB-ben elhunyt egyén anyagát tekintettük át. Az elsődleges szűrés során 192 olyan esetet találtunk, ahol a medulla oblongata kimetszésében nervus vagus részlete is azonosítható volt. A kiválasztott 192 esetet aszerint értékeltük tovább, hogy egyéb idegszegmensek, illetve nucleus részletek is azonosíthatóak voltak-e vagy sem. Ennek eredményeként a 192 eset medulla oblongata metszeteiben 127-ben a nervus hypoglossus perifériás szegmense, 169-ben a nucleus hypoglossus, 166-ban a nervus vagus dorsalis motoros magja, és 158-ban a nucleus ambiguus is azonosítható volt.

A 192 esetből 162 esetben sCJB volt igazolható, melyek szubtypusai az alábbiak szerint alakultak: 106 esetben MM/MV-1, 31 esetben VV2, 15 esetben MV-2, 9 esetben MM-2 altípus fordult elő, csupán egyetlen esetben volt VV-1 altípus rögzíthető. 30 esetben gCJB volt megerősíthető: 19 esetben E200K, 6 esetben D178N-FFI, 2 esetben 4 oktapeptid repeat és 1-1 esetben 5 oktapeptid repeat, T188K és P102L mutáció volt igazolható.

A kohorsz 50%-a nő, a halálozáskori medián életkor 66,2 év volt.

A kohorsz 5,7 %-a, 11 eset mutatott PrP^{Sc} immunpozitivitást a nervus vagus intracranialis darabjának perifériás szegmensében. A 11 esetből 4 VV-2 sCJB szubtypus, míg 7 gCJB volt, melyből 6 eset az E200K PRNP mutációt mutató csoportból, míg 1 eset T188K mutációval bírt.

Az agytörzsben finom, enyhe szomatoszinaptikus PrP^{Sc} immunreaktivitás mutatkozott a különböző molekuláris szubtypusokban, míg durvább granuláris intraneuronális depozitumokat észleltünk a nucleus hypoglossusban, valamint a nervus vagus dorsalis motoros nucleusban is. A nucleus ambiguus a VV-2 (67.7-74.2 %-a az eseteknek), az MV-2 K (56.3-75%) és a gCJB (54.8-61.3%) eseteiben adott csak pozitivitást. **(22. és 23. ábra)**

Habár a nervus vagus vagy nervus hypoglossus (csak két esetben volt E200K PRNP mutáció) PrP^{Sc} immunreaktivitása az azonos oldali magok intraneuronális PrP^{Sc} jelenlétével társult, ugyanakkor a magi intraneuronális PrP^{Sc} immunpozitivitás nem minden esetben társult az adott ideg szimultán immunreaktivásával, melyet az alábbi **19. számú táblázatban** foglaltunk össze:

19. táblázat: PrP^{Sc} immunpozitív és immunnegatív esetek összesítő táblázata a nervus vagus, a nervus hypoglossus és nucleusok feltüntetésével

PrP IHK pozitív					
Prp IH pozitív	Nucleus dorsalis nervi vagi	Nucleus ambiguus	Nucleus hypoglossus	Nervus hypoglossus	Nervus vagus
Nucleus dorsalis nervi vagi		51	50	2	11
Nucleus ambiguus	55		48	2	11
Nucleus hypoglossus	47	45		2	11
Nervus hypoglossus	2	2	2		2
Nervus vagus	11	11	11	2	
PrP IHK negatív					
Prp IH pozitív	Nucleus dorsalis nervi vagi	Nucleus ambiguus	Nucleus hypoglossus	Nervus hypoglossus	Nervus vagus
Nucleus dorsalis nervi vagi		1	8	30	44
Nucleus ambiguus	0		7	28	41
Nucleus hypoglossus	0	0		27	37
Nervus hypoglossus	0	0	0		0
Nervus vagus	0	45	0	1	
PrP IHK negatív					
Prp IH negatív	Nucleus dorsalis nervi vagi	Nucleus ambiguus	Nucleus hypoglossus	Nervus hypoglossus	Nervus vagus
Nucleus dorsalis nervi vagi		103	111	82	111
Nucleus ambiguus	100		104	79	106
Nucleus hypoglossus	108	101		87	119
Nervus hypoglossus	80	77	85		124
Nervus vagus	108	103	121	124	

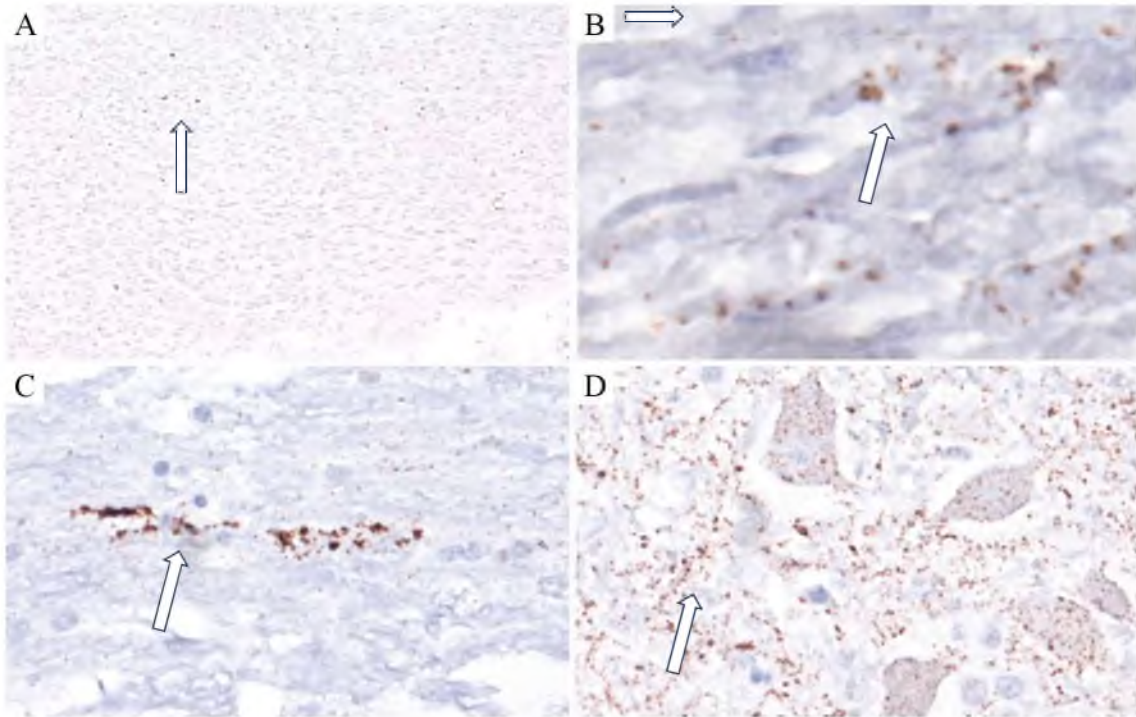
A nervus vagus immunreaktivitás morfológiája az egyes CJB altípusokban különbözött. A VV-2 sCJB esetekben, az összes PrP antitesttel durva aggregátumképződést figyeltünk meg a nervus vagus extracerebralis részében. Ezzel szemben gCJB eseteiben, a PrP^{Sc} immunreaktivitás finom pozitivitást mutatott az idegben 12F10 és KG9 antitestekkel is. A 6H4 antitest nem mutatott egyértelmű PrP^{Sc} pozitivitást az E200K mutációval társult esetekben. Azonban fontos eredmény volt, hogy PrP^{Sc} depozitumokat figyeltünk meg a myelinhüvellyel körülvett axonokban is. A genetikai esetek közül kettőben rendelkezésre álló gastrointestinalis metszetek nem mutattak pozitivitást. **(22. és 23. ábra)**

A kontroll esetekben, a nervus vagusban nem figyeltünk meg PrP^{Sc} pozitivitást. Azokban az esetekben, ahol a PrP^{Sc} pozitív eredményt mutatott a nervus vagus perifériás szegmensében, mind sporadikus, mind genetikai CJB esetekben a pozitívítás intraparenchymalisan végig volt követhető egészen a nervus vagus dorsalis motoros nucleusáig.

A Chi² próba szignifikáns különbséget mutatott a molekuláris csoportok között ($p < 0.001$).

A PrP^{Sc} immunpozitivitás gyakorisága a nervus vagusban szignifikánsan nagyobb volt a sporadikus CJB VV-2 eseteiben, mint MM/MV-1 esetekben ($p = 0.002$), de nem a VV-1, MV-2, MM-2 sCJB és gCJB esetekhez képest ($p > 0.0$).

A gyakoriság magasabb volt a gCJB-s esetekben, amikor az MM/MV-1 sCJB csoporttal ($p < 0.0001$) illetve az MV-2 sCJB ($p = 0.045$) csoporttal hasonlítottuk össze. Azonban a VV-1 vagy MM-2 csoportokkal való összehasonlítás esetén ez a szignifikáns különbség nem volt megerősíthető. ($p > 0.1$).



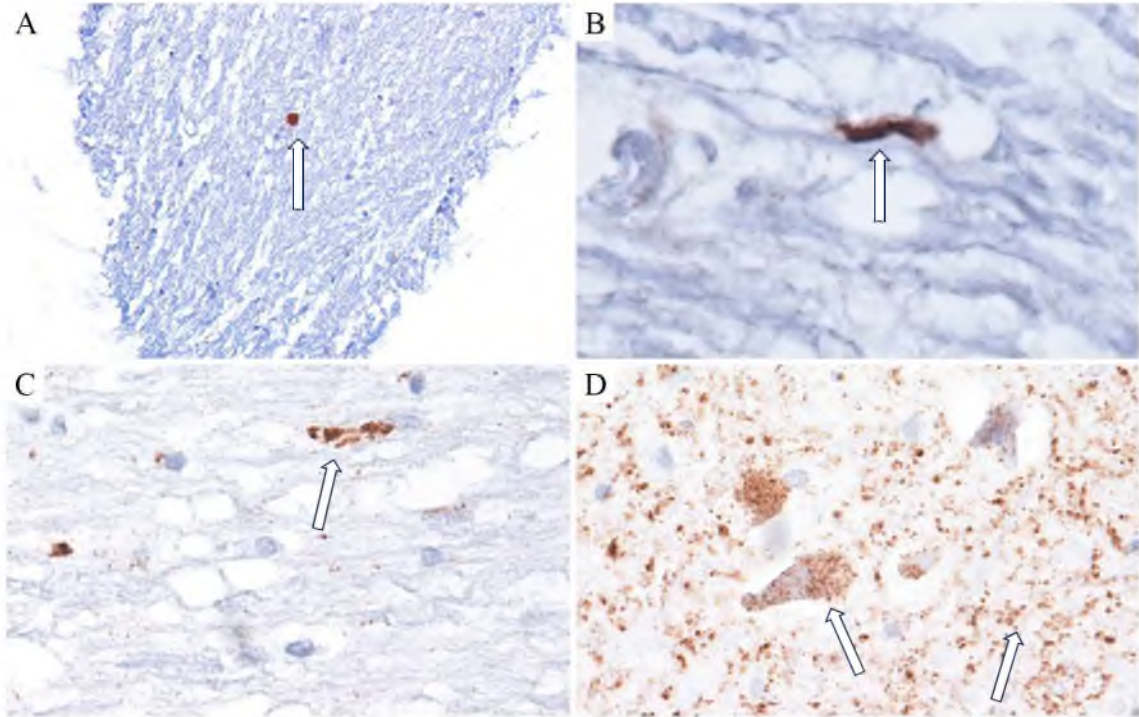
22. ábra: Kóros prion protein (PrP^{Sc}) érintettség sporadikus Creutzfeldt-Jakob betegség (sCJB) VV2 molekuláris altípusában, pozitívítás nyíllal is jelölve (saját készítésű ábra).

A: Nervus vagus PrP^{Sc} pozitívítás 12F10 antitesttel (4x).

B: Nervus vagus PrP^{Sc} pozitívítás KG9 antitesttel (20x).

C: Nervus vagus intracerebralis szakasz PrP^{Sc} pozitívítása 12F10 antitesttel (4x).

D: Nucleus dorsalis nervi vagi PrP^{Sc} pozitívítása 12F10 antitesttel. (10x).



23. ábra: Kóros prion protein (PrP^{Sc}) érintettség genetikai Creutzfeldt-Jakob betegség (gCJB) E200K mutáció altípusban, pozitívítás nyíllal is jelölve (saját készítésű ábra).

A: Nervus vagus részletében finom granularis PrP^{Sc} pozitívítás 12F10 antitesttel (4x).

B: Nervus vagus részletében PrP^{Sc} pozitívítás KG9 antitesttel (10x).

C: Nervus vagus intracerebralis szakasz PrP^{Sc} pozitívítása 12F10 antitesttel (10x).

D: Nucleus dorsalis nervi vagi PrP^{Sc} pozitívítása 12F10 antitesttel (20x).

V. MEGBESZÉLÉS

V.1. HSV encephalitis és neurosyphilis

Tanulmányunkban a neurodegeneratív proteinopathiák és az ARTAG együttes előfordulását és eloszlását vizsgáltuk HSV encephalitishez és neurosyphilishez társuló, fertőzés okozta akut vagy krónikus gyulladásban szenvedő betegeknél. A HSV-1 és a *T. pallidum* képes az immun eliminációs mechanizmusok elől rejtve maradni, ami krónikus fertőzéshez, gyulladásához és az agyban – az elméleteknek megfelelően – A β lerakódásához és abnormális tau-foszforylációhoz vezethetnek, így összefüggésbe hozhatóak az AK patológiájával és az AK kialakulásának megnövekedett kockázatával egyaránt (Miklossy, 2015;Laval & Enquist, 2021).

Vizsgálatunk eredménye kiszélesíti a HSV-encephalitishez és neurosyphilishez társuló proteinopathiák spektrumát. Kutatásunk során majdnem minden betegnél enyhe AK-patológia jelentkezett, és legtöbbjükénél további AT8 immunreaktivitás mutatkozott a gyulladással összefüggő anatómiai területeken, amelyek túlmutattak a megfelelő Braak NFT-stádium alapján várhatóan érintett régiókon. Tanulmányunk rávilágít a neurodegeneratív kórképek patológiai és klinikai komplexitására akut és krónikus fertőzés során egyaránt.

Vizsgálatunk kimutatta, hogy a HSV fertőzés által kiváltott akut gyulladás gyors lefolyású (9 és 16 napos) betegséget eredményezett, melyhez a gyulladással érintett agyi régiókban neuronális AT8 immunpozitivitás is társult, a mediális temporális lebenyben kevés neurofibrilláris köteget rögzítettünk csak, ami a Braak féle I. stádiummal áll összhangban. A medialis temporalis lebenyen kívül (Montine et al., 2012) azonban olyan anatómiai régióban is észleltünk AT8 immunpozitivitást, mint például a substantia nigra, amelyek eddigi ismereteink szerint AK korai Braak stádiumában nem érintettek. Eseteinkben, a vizsgált agyi régiókban A β plakkok jelenlétét igazolni azonban nem tudtuk, valamint érfali A β lerakódást sem figyeltünk meg.

Számos irodalmi adat ismert, mely szerint a HSV-1 mellett számos egyéb vírus is társulhat neuroinfekciókkal, más immunmediált mechanizmusokkal és következményes tau lerakódással az agyban, de ezek többsége hónapokkal vagy évekkel a kezdeti fertőzés vagy az autoimmun folyamat megjelenése után következik csak be.

Erre példa a postencephalicus parkinsonismus (PEP), mely évekkel vagy évtizedekkel az encephalitis letargica után jelentkezik (Hoffman & Vilensky, 2017). A kiterjedt gyulladás mellett a PEP-et a substantia nigrában neurofibrilláris kötegek és neuronvesztés, a hippocampusban és a neocortexben neurofibrilláris kötegek jelenléte jellemzi, kevés vagy hiányzó A β plakok mellett (Geddes et al., 1993) (Jellinger, 2009). Kurt A. Jellinger munkássága kiemelkedő a tekintetben is, hogy jelentős mértékben hozzájárult a PEP-hez asszociált tau patológia megértéséhez, beleértve a biokémiai összetétel, a morfológia és az anatómiai eloszlás kérdéskörét is, mely lehetővé teszi ennek a betegségnek a megkülönböztetését, más olyan jellegű kórképektől, melyekben szintén a kóros tau lerakódás a jellemző neuropatológiai elváltozás. Nyugat-nílusi vírus okozta encephalomyelitis esetében is beszámoltak a substantia nigrában megjelenő neurofibrilláris kötegekről (Schafernak & Bigio, 2006), hasonlóan a morbillivírus okozta subacut sclerotizáló panencephalitishez, mely utóbbiban azonban a neuronokon kívül a gliasejtekben is leírtak tau lerakódást (Ikeda et al., 1995) (Iwatsubo et al., 1994). A bólogató betegség („nodding syndrome”) a kelet-afrikai gyermekek körében megfigyelhető kórkép, mely neurofibrilláris kötegek, pre-NFT-k, pontszerű szemcsék és neuropil szálak formájában jellemzett neurológiai állapot (Pollanen et al., 2018). Bár e rendellenesség etiológiája pontosan még nem tisztázott, lehetséges okként neurotróf vírusok vagy más fertőző ágensek szerepe is felmerült (Spencer et al., 2016).

Ezek a vizsgálatok külön-külön és együttesen is azt jelzik, hogy a vírus/vírusok által kiváltott akut és krónikus gyulladás egyaránt összefüggésben áll az idegrendszeri tau patológiával, a kóros tau lerakódásával, azonban az ehhez vezető pontos mechanizmusok még további tisztázást igényelnek.

A HSV-1 kezdeti, perifériás fertőzést okozó hatása utáni encephalitist kiváltó képessége jól ismert. A HSV-1 agyba való bejutásának mechanizmusai azonban továbbra is vitatottak, közvetett és közvetlen útvonalak mellett egyaránt érvelnek a kutatók. A HSV-1 KIR-be való bejutásának közvetett útja lehet a vírus trigeminus idegen keresztül agytörzsbe irányuló retrográd transzportja, valamint a szaglóraktuson keresztüli bejutása is (Jennische et al., 2015; Laval & Enquist, 2021). Alternatív útvonalként felvetették a HSV-1 perifériáról közvetlenül a központi idegrendszerbe való bejutásának lehetőségét, valamint annak a lehetőségét is, hogy a HSV-1 nemcsak a perifériás idegrendszerben, a perifériás szenzoros és autonóm neuronokban, hanem az agyban is képes latens krónikus

fertőzést okozni, mely a kórfolyamat reaktiválódását, illetve a vírus replikációjához vezet (Laval & Enquist, 2021). Akár közvetett, akár közvetlen mechanizmus útján kerül a HSV-1 a központi idegrendszerbe, az akut folyamatot követő reaktiválódása krónikus gyulladást és azt követően neurodegenerációt okozhat. Saját kutatásunk során az agyszövet HSV-1 immunhisztokémiai vizsgálatával három betegnél csak kétértelmű immunreaktivitást tudtunk igazolni, egy betegnél pedig HSV-immunreaktivitást sem tudtunk megerősíteni, melyek alapján az irodalmi adatokkal korrelálva azt feltételeztük, hogy a perifériás latens HSV-1 fertőzés reaktiválódása is elegendő lehet ahhoz, hogy a központi idegrendszerben gyulladást indukáljon akkor is, ha az agyban nincs jelen kimutatható HSV-1 (Laval & Enquist, 2021).

A spirochaeták erősen neurotropikus kórokozók, neurológiai tünetegyüttesek jól ismert kórokozó ágensei. A *T. pallidum* a HSV-1-hez hasonlóan képes az immunrendszert kikerülni és az agyban perzisztálni, mely által krónikus gyulladást tart fenn. Az elsődleges fertőzés után így évekkel később A β lerakódáshoz és tau-foszforylációhoz, valamint neurodegenerációhoz vezethet (Radolf et al., 2016; Miklossy, 2015). Ezenkívül más spirochaetákat is kapcsolatba hoztak már az AK patogenezisével, pl.: a Lyme-kórt okozó *Borrelia Burgdorferi*-t, melyet AK-ban szenvedett egyének agyszövetéből is igazoltak már (Miklossy et al., 2004; Riviere et al., 2002; Miklossy, 2011).

Tanulmányunkban a *T. pallidum* fertőzés által kiváltott krónikus gyulladás neuronális AT8 immunreaktivitással társult, amely az eddig megfigyelteknél, a Braak szerinti stádiumoknál szélesebb kiterjedést mutatott, szinte minden esetben. Emellett, a gyulladással érintett agyi régiókban további tau-patológia is azonosítható volt. Eddigi kutatások alapján a *T. pallidummal* való fertőződést követően, feltehetően a veleszületett és adaptív immunrendszer aktiválódása váltja ki a későbbi A β lerakódást. (Miklossy, 2011) Saját vizsgálatunkban, az irodalmi adatokhoz hasonlóan, eseteink körülbelül felében tudtuk igazolni A β plakkok jelenlétét is. Emellett mind a 23 esetünkben súlyos gliosisal együttjártó, kiterjedt és markáns leptomeningeális és parenchymális gyulladást észleltünk.

A spirochaeták és a baktériumok okozta krónikus fertőzések utáni neurodegeneratív folyamatokban, az A β és a tau szerepének egyértelműen tisztázásához azonban szintén további vizsgálatokra van még szükség.

A tau immunpozitív astrocyták az öregedő emberi agyban és neurodegeneratív betegségekben egyaránt megfigyelhetők (Schultz et al., 2004; Kovacs et al., 2017). Az ARTAG azonosítására és értékelésére 2016-ban született konszenzus ajánlás, melynek célja a nomenklatura rendszerezése mellett az astrocyta zárványok morfológiája és anatómiai eloszlás szerinti altípusok felállítása volt (Kovacs, Ferrer, et al., 2016). Felvetették annak a lehetőségét is, hogy a tau-immunpozitív astrocyták subpialis és perivascularis régiókban való preferenciális elhelyezkedésének hátterében a vér-agy gát permeabilitásának károsodása állhat, mely által liquor és/vagy plazmafehérjék kerülnek az extravazális térbe (Schultz et al., 2004; Lace et al., 2009). Ez a folyamat az öregedő emberi agyban és neurodegeneratív kórképekben egyaránt megfigyelhető. A vér-agy gát permeabilitásának fokozódása és az extravazális tér károsodása továbbá hajlamosít a vírusos és bakteriális fertőzésekre is.

Saját tanulmányunkban a neurosyphilises esetek többségében markáns subpialis és perivascularis gliosis és leptomeningealis gyulladás volt azonosítható, azonban ezekhez subpialis ARTAG nem társult. Vizsgálatunk eredménye így arra enged következtetni, hogy ebben a mechanizmusban tau-pozitív astrocyták nem érintettek, melynek igazolására természetesen nagyobb esetszámú további vizsgálatra van szükség.

Számos kutatás igazolta, hogy ARTAG az idősebb kontrollesek akár 50%-ában és neurodegeneratív betegségben szenvedő esetek 70%-ában is jelen van (Kovacs et al., 2017). Egy 2019-es, nagy európai közösségi populációból származó egyéneken alapuló vizsgálat során az esetek egyharmadánál corticalis ARTAG jelenlétét igazolták (Forrest et al., 2019). Ezen irodalmi adatok alapján saját kohorszunkban az ARTAG prevalenciája a vártnál alacsonyabb volt: a HSV encephalitis csoportban 13 esetből 1 esetben, míg a neurosyphilis csoportban 23 esetből csak 5 esetben tudtuk ARTAG meglétét alátámasztani. Az is hangsúlyozandó azonban, hogy az ARTAG szempontjából predilekciós helynek számító mediális temporális lebeny (amygdala és hippocampus) részletei nem minden esetben álltak rendelkezésünkre. Ez alapján az eredményünk alulbecsülheti az ARTAG prevalenciáját.

Kiemelendő továbbá az is, hogy a HSV encephalitis csoportban a halálozáskori átlag életkor 53 ± 12 év volt, ugyanakkor az ARTAG leggyakrabban 60 év feletti egyéneknél figyelhető meg elsődlegesen és ritkábban 60 év alatti korosztálynál (Kovacs, Ferrer, et al., 2016).

Az ARTAG mellett a limbikus-predomináns életkorral összefüggő TDP-43 encephalopathia (LATE) egy gyakori és nemrégiben leírt, életkorral összefüggő kórkép, amely a limbikus régiók TDP-43 patológiájával jár együtt (Nelson et al., 2019). Ezen patológiát azonban saját vizsgálatunkban, a rendelkezésünkre álló egyetlen agyi régiókban sem figyeltük meg.

Egy HSV encephalitisben és két neurosyphilisben szenvedő egyén esetében Lewy-testek jelenlétét is igazoltuk, melyekhez számos klinikai tünet is társult. A HSV encephalitisben szenvedő betegnél (7. eset) Braak 5. Lewy patológia stádiumot véleményeztünk. A neuropatológiai Braak 4. Lewy patológia stádium már klinikai tünetekkel is társul (klinikai parkinsonismus), ugyanakkor a rendelkezésre álló archívumban a neuropatológiai stádiumnak megfeleltethető klinikai adatokat nem találtunk (Braak et al., 2003) (Halliday et al., 2011). A Lewy-testek jelenlétét összefüggésbe hozták továbbá anosmiával, REM alvási zavarral, viselkedészavarral és szisztematikus téveszmékkal is, azonban ilyen tünetekre utaló feljegyzéseket adataink között szintén nem találtunk.

CAA jelenlétét, mely idősek és AK-ban szenvedők esetében gyakoribb (Attems et al., 2011; Boyle et al., 2015), saját tanulmányunkban csak kevés esetben észleltük. Egy nemrégiben végzett vizsgálat kimutatta, hogy a CAA jelenléte alkalmas a Lewy-testes dementia és a PK dementia megkülönböztetésére, valamint a CAA jelenléte kognitív hanyatlással és az adott kórkép gyorsabb progressziójával is társul (Jellinger, 2021).

V.2. α -Synuclein patológia a hajléktalan populációban

Ismereteink szerint ez az első tanulmány, mely az α -synuclein jelenlétének és eloszlásának vizsgálatát egy hajléktalan populáció esetében végezte el. Lewy-patológia 44 esetünkben 3 esetben (7%) volt igazolható. A pozitív esetek mindegyike férfi volt. A 60 éves egyén esetében Braak 2. stádium, további két - 56 és 59 éves - egyén esetében, Braak 4. stádium igazolódott. Az 59 éves egyén esetében Lewy patológia a gerincvelőben, a cauda equinában és a nervus vagus extramedullaris szakaszában is megerősíthető volt. A perifériás szervekben Lewy-patológia fennálltát azonban nem tudtuk igazolni.

Ugyanakkor mindhárom esetben, illetve további 5 olyan esetben, ahol agyi Lewy-patológia nem jelentkezett, 5G4 (α -synuclein) pozitív szöveti macrophágok megfigyelhetőek voltak.

A Lewy-test betegség (LTB) előfordulásának gyakoriságát jelentő tanulmányok összehasonlítása bonyolult, mivel eltérések adódnak a mintavételezési stratégiákban és az esetek kiválasztásában, illetve olyan technikai tényezőkben is, mint például az immunhisztokémiai módszerek és az annak során használt antitestek (Parkkinen et al., 2001). Így az α -synuclein patológia fennálltát alacsonyabb (3,8%) és magasabb (17%) arányban egyaránt megfigyelték olyan 60 év feletti egyének csoportjaiban, ahol neurológiai betegségek fennállta azonban klinikailag nem volt igazolható (Gibb & Lees, 1988; Bloch et al., 2006). A meglévő irodalmi adatok szerint az LTB gyakorisága az életkor előrehaladtával nő. Egy tanulmányban, a 40-90 éves korosztályban 4,5%-ról 19,4%-ra való növekedést igazoltak (Parkkinen et al., 2003). Egy másik tanulmány is hasonló növekedést (3,8%-ról 12,8 %-ra) igazolt az általuk vizsgált 60-90 év közötti korosztályban (Gibb & Lees, 1988). Saját, a hajléktalan populációt reprezentáló kohorszunkban, a 32-67 év közötti egyének közül 3 esetben igazoltuk α -synuclein patológia jelenlétét, mely a teljes kohorsz 7%-át jelenti. Bár a tanulmányok közötti következtetés levonása bonyolult az előbbieken említett okok miatt, megfigyelésünk szerint az LTB előfordulása a hajléktalan egyéneknél gyakoribb lehet, mint azt a korábbi tanulmányok alapján várhatnánk és majdnem kétszer olyan magas, mint amit Gibb és Lees jelentett a 60 éves korosztálynál (Gibb & Lees, 1988).

A mi csoportunkban, a három pozitív esetnél α -synuclein patológia mutatkozott a medulla oblongatán túl is, így az egyik eset Braak 2-es stádiumba, míg a másik kettő Braak 4-es stádiumba volt sorolható. Az egyik eset (*11. számú*) atipikus eloszlási mintázatot mutatott, a locus coeruleus mutatta dominánsan a patológiát, míg a substantia nigra kevésbé volt érintett, mint az amygdala. Az anatómiai eloszlás kompatibilis a Braak-féle stádiumfelosztás 4. szakaszával, ugyanakkor az, hogy a substantia nigra kevésbé érintett, szokatlan eredménynek tekinthető. Eseteinkben a klasszikus Lewy-testek ritkán voltak kimutathatók hematoxin-eozin festéssel, míg a betegséggel összefüggő α -synuclein immunfestés több neuritikus és finom szemcsés citoplazmatikus lerakódást igazolt. Ez arra utalhat, hogy az α -synuclein patológia más mechanizmus útján jön létre.

A közelmúltban végzett tanulmányok kimutatták, hogy az α -synuclein eloszlásában és az anatómiai régiók érintettségében mutatkozó eltérések jelentős különbségekhez vezetnek a LTB-k progressziójában (Martinez-Valbuena et al., 2022). Figyelembe véve az 56-60 év közötti egyéneknél tapasztaltak lehetséges okait, azt feltételezzük, hogy a hajléktalanok gyakran rosszul táplálkoznak, ezért immunfunkciójuk és bélflórájuk eltérhet a kiegyensúlyozott táplálkozásúakétól. Ez megkönnyítheti a bélrendszer szerepét a PK patogenezisében. Braak *Dual-hit* hipotézise vizsgálta a gastrointestinalis rendszer PK patogenezisében betöltött szerepét (Hawkes et al., 2007). Saját tanulmányunkban, az enterikus idegrendszerben α -synuclein patológia jelenlétét nem tudtuk igazolni. Érdekes, hogy mind a három, agyi Lewy-patológiát mutató esetünk perifériás szervmintái α -synuclein patológiát nem mutattak. Beach és munkatársai tanulmányában több LTB eset is mutatott bizonyos mértékű perifériás α -synuclein patológiát (Beach et al., 2010). Bloch és munkatársai 17 LTB esetén 14-ben oesophagealis Lewy-patológia fennálltát igazolták (Bloch et al., 2006). Borghammer szerint a PK patogenezisét két altípusra kell felosztani az α -synuclein terjedési iránya és mechanizmusa szerint: az egyik esetében a kórfolyamat a központi idegrendszerben kezdődik, majd később terjed a perifériás szervekre (*CNS-first*), a másik esetében az α -synuclein patológia a perifériás idegrendszer felől halad a központi idegrendszer felé (*PNS-first*) (Borghammer et al., 2021, 2022; Borghammer & Van Den Berge, 2019). Bár saját kohorszunk kicsi volt, és az eredmények feltárásához nagyobb, független kohorszra van szükség, adataink arra utalhatnak, hogy a hajléktalan emberek esetében nagyobb valószínűséggel alakul ki a CNS-first altípusú PK.

Az LTB hajléktalan populációban való előfordulásának pontosabb meghatározásához további vizsgálatok szükségesek, nagyobb esetszámú független kohorsz alapján. Ha ezek a tanulmányok is alátámasztják azt a felvetésünket, hogy az LTB előfordulása, különösen a fiatalabb életkorú hajléktalanok körében megnőhet, ez lehetséges magyarázatként szolgálhat arra, hogy a környezeti és életmódbeli tényezők azok, melyek a hajléktalanság és a PK kialakulásában átfedésként szerepelnek. Vizsgálatunkban mindhárom LTB esetben a tüdőben emphysema, közepesen súlyos vagy súlyos érbetegség és a májban steatosis volt jelen mind makroszkóposan, mind mikroszkóposan. A legsúlyosabb α -synuclein patológiás esetben (*15. számú eset, Braak 4. stádium*) klinikailag alkoholfüggőséget diagnosztizáltak, a túlzott alkoholfogyasztás pedig ismert katalizátora a PK progressziójának és az ezzel összefüggő halálozásnak is (Paul et al., 2019).

Figyelembe kell venni azonban annak a lehetőségét is, hogy az LTB kialakulásával együtt járó, az egyén érzelmi-szociális működésében okozott változások sérülékenyebbé tehetik az egyéneket azokkal a folyamatokkal szemben, melyek hajléktalansághoz vezethetnek (Piña-Escudero et al., 2020). A vizsgált populációban 8 esetben a submandibularis mirigyben, a parotisban, a nyelőcsőben és a gyomorban is jelen voltak a kóros α -synuclein lerakódást pozitívan jelző perifériás szöveti macrophágok és mastocyták. Ezt az eredményt a macrophágokban meglévő nem-specifikus enzimjelzésként értelmeztük, azonban az irodalomban már egy tanulmány is felvetette annak a lehetőségét, hogy ezek a pozitív macrophágok patológiai jelentőséggel is bírhatnak a PK patogenezise szempontjából (Gray et al., 2014). PK-ban szenvedő betegek esetében a duodenum biopsziás minták 5G4 antitest használatával gyakran mutatnak immunreaktív patológiát (Skorvanek et al., 2018; Emmi et al., 2023). Annak a lehetőségét sem zárhatjuk ki, hogy az α -synuclein aggregátumok kimutathatósága a biopsziás mintákhoz képest különbözhet a postmortem mintákban.

Összefoglalóan megállapíthatjuk, hogy az 5G4 antitest az α -synuclein patológiát még tartós (> 10 év) formalinos fixálást követően is jelzi. Igazolni tudtuk továbbá 5G4 pozitív macrophágok/mastocyták jelenlétét is, ahogyan azt más tanulmányok biopsziás mintákon történt vizsgálatokkal összefüggésben közölték (Skorvanek et al., 2018; Emmi et al., 2023).

V.3. Emberi prionbetegséggel kapcsolatos megfigyelések

Tanulmányunk során igazoltuk, hogy CJB-ben a kóros PrP a nervus vagus intracranialis extracerebralis szegmensében is felhalmozódik. Eredményeink továbbá kiegészítik a kóros PrP lerakódásával kapcsolatos azon kutatásokat is, melyek a nervus vagus dorsalis magját célozták meg (Iacono et al., 2015). Két gCJB eset kivételével sajnos sem a nervus vagus extracerebralis és egyben extracranialis részlete, sem perifériás szervminták nem álltak rendelkezésünkre. Két gCJB esetében perifériás minták ugyan biztosítottak voltak, azonban betegséggel összefüggő PrP aggregátumok jelenléte nem volt igazolható a központi idegrendszeren kívül.

Az autonóm idegrendszer perifériás érintettségét PK-ban már igazolták, α -synuclein aggregátumok jelenlétét is sikeresen azonosították (Orimo et al., 2018).

Korábbi vizsgálatok szerint CJB sporadikus formaiban a perifériás idegrendszer érintettségével nem kell számolnunk. Néhány hátsó gyökér ganglionban is csak elszórtan, diszkréten igazolták kóros PrP jelenlétét (Favereaux et al., 2004), az enterális idegrendszer érintettségéről azonban nem számoltak be (Hainfellner & Budka, 1999)(Head et al., 2004). Ellentétben azonban az α -synucleinnel, mely PK-ban a látóidegben is kimutatható, sCJB-ben a látóideg vizsgálata kóros PrP pozitivitást nem mutat, annak ellenére, hogy a kórfolyamat egyébként, magát a látópályát érinti (Rahimi et al., 2015). Ez is azt támasztja alá, hogy a neurodegeneratív kórképeket jellemző kóros fehérjezárványok etiológiája, terjedési mechanizmusa további vizsgálatokat igényel.

A nervus vagus kóros PrP immunreaktivitását VV-2 molekuláris altípusú esetekben gyakrabban látjuk, mint az MM/MV-1 esetekben, mely ezt a molekuláris altípust jellemző subcorticalis patológiára vezethető elsődlegesen vissza. VV-2 molekuláris altípusú CJB-ben a kóros PrP aggregátumok morfológiája, a korábban leírt axonális és Schwann-sejt-asszociált formáktól némileg eltér (Hainfellner & Budka, 1999) (Favereaux et al., 2004). A kóros PrP durva aggregátumok megjelenése az axonális transzport bármelyik irányú komponensének meghibásodásával hozható összefüggésbe. Ez a folyamat hasonló lehet a PK patogeneziséhez, ahol a szaglópámban és a gyomor-bélrendszerben lerakódó és kórosan aggregálódó, majd „prionszerűen” terjedő α -synuclein, mint katalizátor szerepelhet a betegség szempontjából (Braak et al., 2003). A szimpatikus idegrendszer szerepét a kóros PrP neuroinváziója szempontjából mindezidáig kísérleti úton elemezték. sCJB-ben a perifériás szervek, köztük a lép, az izom, valamint a hátsó gyökök szerepét, mint extracerebralis kóros prion protein „rezervoár” is értelmezték (Hainfellner & Budka, 1999; Glatzel et al., 2001). A mai napig nem tisztázott, hogy a nervus vagus kóros PrP érintettsége esetén a fehérje a periféria felől mozog a centrális régió felé, vagy fordítva. Ezzel kapcsolatosan ismételtén utalunk α -synuclein patológiára PK-ban, ahol az agyidegekben és azok magjaiban is igazolták már a kóros proteinek jelenlétét, melyek így a perifériára is átterjedhetnek (Kovacs et al., 2014) (Seidel et al., 2015).

gCJB eseteinkben a nervus vagusban lerakódó kóros PrP finomszemcsés morfológiát mutatott, az adaxonális lerakódáshoz hasonlított. Bár a kóros PrP felhalmozódása az E200K és T188K *PRNP* mutációkkal járó gCJB eseteiben legnagyobb valószínűséggel a központi idegrendszerben kezdődik, az E200K mutációval járó esetek, ha ritkán is,

de összefüggésbe hozhatóak korai perifériás neuropathiával. A *PRNP* mutációkkal összefüggő autonóm neuropathia és a gastrointestinalis rendszer érintettsége alapján megfontolandó a perifériás és központi idegrendszer közötti „ki-befelé” terjedés lehetősége is (Mead et al., 2013; Matsuzono et al., 2016).

Saját tanulmányunkkal kapcsolatosan felmerült korlátozó tényező, hogy retrospektív módon és archív szövetmintákon dolgoztunk. A nervus vagus szegmense nem minden esetben volt kimutatható a medulla oblongata kimetszésében, emellett az egyes molekuláris altípusok esetében az esetszámaink is alacsonyak voltak. További korlátozó tényező volt a munkánk során, hogy a nervus vagus teljes, a központi idegrendszertől a perifériáig terjedő lefutása nem volt elérhető. A retrospektív vizsgálat miatt hátrány volt, hogy a nervus vagus által beidegzett perifériás szerveket sem tudtuk vizsgálni, mivel azokból korábban nem került minta biztosításra, a gCJB két esetét kivéve, melyek azonban nem mutattak pozitivitást. Az autonóm tünetek vizsgálatához specifikus klinikai adatok nem álltak rendelkezésünkre. Tanulmányunk értékelésénél hátrányként rögzítettük azt is, hogy nem tudunk arra vonatkozóan választ adni, hogy a betegség időtartama kihatással van-e az immunhisztokémiai vizsgálat erősségére, azaz hosszabb időtartamú betegség fennállta esetén intenzívebb kóros PrP immunreaktivitás jelenik-e meg vagy sem. A kóros PrP anterográd/retrográd terjedési útvonalának elemzésére sem nyílt lehetőségünk a fentebb részletezett korlátozó tényezők miatt.

Összefoglalóan megállapíthatjuk azonban, hogy vizsgálatunk eredményei így is kiterjesztik azokat a korábbi megfigyeléseket, amelyek eddig csak az agytörzsre korlátozódtak (Iwasaki et al., 2005; Iacono et al., 2015). Igazoltuk, hogy a kóros PrP felhalmozódás nemcsak lokálisan történhet meg, hanem az agyidegeket is érintheti. Vizsgálatunk továbbá azt is igazolja, hogy a kóros PrP lerakódása morfológiailag igen változatos lehet, ami egy egységes terjedési mechanizmus ellen szól. A kóros PrP-el kapcsolatosan végzett tanulmányunk és eredményeink kihatással vannak továbbá az egyéb neurodegeneratív kórképekre is, melyeket szintén a „prionszerűen” terjedő kóros fehérjézárványok jellemeznek, mint pl. az α -synucleinopathiák.

VI. KÖVETKEZTETÉSEK

- 1) A *HSV encephalitis és neurosyphilis* tanulmányunkban az alábbiakat igazoltuk:
 - a) A központi idegrendszert is érintő fertőzések a neurodegeneratív betegségekre jellemző kóros fehérje lerakódással társulhatnak.
 - b) Saját vizsgálatunk során elsődlegesen kóros tau patológia igazolódott, egyéb patológia (TDP-43 és α -synuclein) jelenléte nem volt igazolható.
 - c) Eredményünk alapján feltételezhető, hogy exogén ártalom esetében elsődlegesen a cytoskeletális tau protein reagál.

- 2) A *hajléktalan populációt* érintő tanulmányunkban az alábbiakat igazoltuk:
 - d) Az ismert populációs tanulmányokhoz képest, ebben a speciális vizsgálati csoportban korábbi életkorban igazoltuk A PK-hoz asszociált α -synuclein lerakódását.
 - e) Ugyanakkor tanulmányunk során csak a központi idegrendszerben tudtuk igazolni kóros α -synuclein (Lewy-patológia) jelenlétét, a splanchnikus régióban ezt nem tudtuk alátámasztani.
 - f) Saját vizsgálati csoportunkban a kórkép primer központi idegrendszeri eredetű lehet („CNS”-first) Ez azonban nem zárja ki azon további felvetésünk lehetőségét, hogy a szociális háttér és a környezeti körülmények befolyásolják a betegség létrejöttét.

- 3) Az *emberi prionbetegségek* tanulmányunkkal kapcsolatos következtetések:
 - g) A spradikus CJB egy molekuláris altípusában (VV2) a nervus vagusban is igazolni tudtuk a kóros PrP jelenlétét.
 - h) Ez utalhat arra is, hogy sporadikus esetekben is indulhat a betegség a perifériáról, innen terjedve a központi idegrendszer felé.

VII. ÖSSZEFOGLALÁS

Az idegsejtek progresszív pusztulásával, a kóros fehérjék lerakódásával és szelektív vulnerabilitással jellemzett neurodegeneratív betegségek jelentősége az elmúlt évtizedekben, részben a gazdasági és társadalmi hatásuk révén, részben azáltal értékelődött fel, hogy a 65 év feletti korosztályban az előfordulási gyakoriságuk megnő. Etiológiájuk komplex, a genetikai faktorok mellett környezeti hatásoknak, kórokozóknak, neuroinflammációnak, traumának, oxidatív stresszhez vezető folyamatoknak is szerepük van a kialakulásukban (Vellingiri et al., 2022). A legújabb kutatások a veleszületett immunválasz aktiválódásának is szerepet tulajdonítanak e kórképek patogenezisében. Jelenlegi tudásunk szerint csoportosításukra legmegfelelőbb a fehérje lerakódás alapján történő osztályozás, mely szerint beszélhetünk tauopathiákról; α -synucleinopathiákról; TDP43-proteinopathiákról; FUS/FET proteinopathiákról; A β és tauopathiáról („AK”); PrP proteinopathiákról („prion betegségek”); és trinukleotid repeat betegségekről. Saját tanulmányainkban az AK-ra, a PK-ra és az emberi prionbetegségekre fókuszáltunk, megcélözva egyes etiológiai faktorok szerepének és a képződött kóros fehérjék terjedési útvonalának vizsgálatát, figyelemmel arra is, hogy mindegyik kórképben több kóros fehérje jelenlétével is számolhatunk, melyekhez eltérő klinikai fenotípusok is társulhatnak.

Első tanulmányunkban a neuroinflammatio és neurodegeneráció kapcsolatát; második tanulmányunkban környezeti faktorok és kóros fehérje terjedési útvonalának szerepét vizsgáltuk; míg harmadik tanulmányunkban arra fókuszáltunk, hogy sCJB indulhat-e a perifériáról, hasonlóan például az iCJB-hez vagy a vCJB-hez, ahol a „PNS-first” útvonal már tisztázott.

Összefoglalóan megállapítható, hogy a neurodegeneratív kórképek etiológia, genotípus, fenotípus szempontjából egyaránt heterogén csoportokat képviselnek. Ezen területek egy része már tisztázott, számos másik terület azonban még további kutatásokra szorul. A neurodegeneratív kórképek kutatása egy olyan puzzle-hoz hasonlónak tekinthető, amelynek még nem minden darabja került a helyére. Célunk volt a saját kutatási eredményeink beillesztése ebbe a puzzle-ba, hogy ismereteinkkel hozzájáruljunk egyéb kutatások előrehaladásához és újabbak alapjainak letételéhez is.

VIII. SUMMARY

The significance of neurodegenerative diseases characterised by the progressive degeneration of nerve cells, the accumulation of pathological proteins and selective vulnerability, has increased in recent decades, partly due to their economic and societal impact, and partly because their prevalence has increased in the population aged 65 and over. The aetiology of these diseases is complex, involving in their development genetic factors as well as environmental factors, pathogens, neuroinflammation, trauma, and processes leading to oxidative stress (Vellingiri et al., 2022). The latest research also attributes a role to the activation of the innate immune response in the pathogenesis of these conditions.

Currently, the most appropriate classification for these conditions is based on protein deposition, according to which one may distinguish tauopathies, α -synucleinopathies, TDP43-proteinopathies, FUS/FET proteinopathies, amyloid- β and tauopathies ("Alzheimer's disease, AD"), PrP proteinopathies ("prion diseases"), and trinucleotide repeat diseases.

In our own studies, we focused on AD, Parkinson's disease, and human prion diseases, aiming to investigate the role of certain aetiological factors and propagation pathways of pathological proteins, taking into consideration that each condition may involve the presence of multiple pathological proteins, which may be associated with different clinical phenotypes.

In our first study, we explored the relationship between neuroinflammation and neurodegeneration; in the second study, we investigated the role of environmental factors and the spread of pathological proteins; while in our third study, we focused on whether sCJD can originate from the periphery, similar to iCJD or vCJD, where the "PNS-first" pathway has already been clarified.

In summary, neurodegenerative diseases represent heterogeneous groups in terms of etiology, genotype, and phenotype. While some areas have been clarified, many other areas require further research. Research on neurodegenerative diseases is analogous to a puzzle where not all the pieces have been put in their place yet. Our goal was to incorporate our own research findings into this puzzle and to contribute to the field and lay the foundation for further research.

IX. IRODALOMJEGYZÉK

- Aguzzi, A., & Calella, A. M. (2009). Prions: Protein Aggregation and Infectious Diseases. *Physiological Reviews*, 89(4), 1105–1152. <https://doi.org/10.1152/physrev.00006.2009>
- Arendt, T., Stieler, J. T., & Holzer, M. (2016). Tau and tauopathies. *Brain Research Bulletin*, 126, 238–292. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.08.018>
- Atarashi, R., Moore, R. A., Sim, V. L., Hughson, A. G., Dorward, D. W., Onwubiko, H. A., Priola, S. A., & Caughey, B. (2007). Ultrasensitive detection of scrapie prion protein using seeded conversion of recombinant prion protein. *Nature Methods*, 4(8), 645–650. <https://doi.org/10.1038/nmeth1066>
- Atarashi, R., Satoh, K., Sano, K., Fuse, T., Yamaguchi, N., Ishibashi, D., Matsubara, T., Nakagaki, T., Yamanaka, H., Shirabe, S., Yamada, M., Mizusawa, H., Kitamoto, T., Klug, G., McGlade, A., Collins, S. J., & Nishida, N. (2011). Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluid by real-time quaking-induced conversion. *Nature Medicine*, 17(2), 175–178. <https://doi.org/10.1038/nm.2294>
- Attems, J., Jellinger, K., Thal, D. R., & Van Nostrand, W. (2011). Review: Sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 37(1), 75–93. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2010.01137.x>
- Beach, T. G., Adler, C. H., Sue, L. I., Vedders, L., Lue, L., White III, C. L., Akiyama, H., Caviness, J. N., Shill, H. A., Sabbagh, M. N., & Walker, D. G. (2010). Multi-organ distribution of phosphorylated α -synuclein histopathology in subjects with Lewy body disorders. *Acta Neuropathologica*, 119(6), 689–702. <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0664-3>
- Bearer, E. L., & Wu, C. (2019). Herpes Simplex Virus, Alzheimer’s Disease and a Possible Role for Rab GTPases. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 7, 134. <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00134>
- Bloch, A., Probst, A., Bissig, H., Adams, H., & Tolnay, M. (2006). Alpha-synuclein pathology of the spinal and peripheral autonomic nervous system in neurologically unimpaired elderly subjects. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 32(3), 284–295. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2006.00727.x>

- Borghammer, P., Horsager, J., Andersen, K., Van Den Berge, N., Raunio, A., Murayama, S., Parkkinen, L., & Myllykangas, L. (2021). Neuropathological evidence of body-first vs. brain-first Lewy body disease. *Neurobiology of Disease*, *161*, 105557. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2021.105557>
- Borghammer, P., Just, M. K., Horsager, J., Skjærbæk, C., Raunio, A., Kok, E. H., Savola, S., Murayama, S., Saito, Y., Myllykangas, L., & Van Den Berge, N. (2022). A postmortem study suggests a revision of the dual-hit hypothesis of Parkinson's disease. *NPJ Parkinson's Disease*, *8*(1), 166. <https://doi.org/10.1038/s41531-022-00436-2>
- Borghammer, P., & Van Den Berge, N. (2019). Brain-First versus Gut-First Parkinson's Disease: A Hypothesis. *Journal of Parkinson's Disease*, *9*(s2), S281–S295. <https://doi.org/10.3233/JPD-191721>
- Boyle, P. A., Yu, L., Nag, S., Leurgans, S., Wilson, R. S., Bennett, D. A., & Schneider, J. A. (2015). Cerebral amyloid angiopathy and cognitive outcomes in community-based older persons. *Neurology*, *85*(22), 1930–1936. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002175>
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, *82*(4), 239–259. <https://doi.org/10.1007/BF00308809>
- Braak, H., & Braak, E. (1998). Argyrophilic grain disease: frequency of occurrence in different age categories and neuropathological diagnostic criteria. *Journal of Neural Transmission*, *105*(8–9), 801–819. <https://doi.org/10.1007/s007020050096>
- Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R. A. I., Jansen Steur, E. N. H., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, *24*(2), 197–211. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(02)00065-9)
- Brettschneider, J., Del Tredici, K., Lee, V. M.-Y., & Trojanowski, J. Q. (2015). Spreading of pathology in neurodegenerative diseases: a focus on human studies. *Nature Reviews. Neuroscience*, *16*(2), 109–120. <https://doi.org/10.1038/nrn3887>

- Brown, P., Brandel, J.-P., Sato, T., Nakamura, Y., MacKenzie, J., Will, R. G., Ladogana, A., Pocchiari, M., Leschek, E. W., & Schonberger, L. B. (2012). Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease, final assessment. *Emerging Infectious Diseases*, *18*(6), 901–907. <https://doi.org/10.3201/eid1806.120116>
- Buée, L., Bussièrè, T., Buée-Scherrer, V., Delacourte, A., & Hof, P. R. (2000). Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders¹¹These authors contributed equally to this work. *Brain Research Reviews*, *33*(1), 95–130. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(00\)00019-9](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(00)00019-9)
- Burré, J., Sharma, M., & Südhof, T. C. (2018). Cell Biology and Pathophysiology of α -Synuclein. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *8*(3). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a024091>
- Cacace, R., Slegers, K., & Van Broeckhoven, C. (2016). Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimer's & Dementia*, *12*(6), 733–748. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.01.012>
- Cheng, F., Vivacqua, G., & Yu, S. (2011). The role of α -synuclein in neurotransmission and synaptic plasticity. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, *42*(4), 242–248. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2010.12.001>
- Chin-Chan, M., Navarro-Yepes, J., & Quintanilla-Vega, B. (2015). Environmental pollutants as risk factors for neurodegenerative disorders: Alzheimer and Parkinson diseases. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *9*, 124. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00124>
- Crary, J. F., Trojanowski, J. Q., Schneider, J. A., Abisambra, J. F., Abner, E. L., Alafuzoff, I., Arnold, S. E., Attems, J., Beach, T. G., Bigio, E. H., Cairns, N. J., Dickson, D. W., Gearing, M., Grinberg, L. T., Hof, P. R., Hyman, B. T., Jellinger, K., Jicha, G. A., Kovacs, G. G., ... Nelson, P. T. (2014). Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging. *Acta Neuropathologica*, *128*(6), 755–766. <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1349-0>
- Creutzfeldt, H. G. (1989). On a particular focal disease of the central nervous system (preliminary communication), 1920. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *3*(1–2), 3–25.

- Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H. H., Scheltens, P., Aisen, P., Andrieu, S., Bakardjian, H., Benali, H., Bertram, L., Blennow, K., Broich, K., Cavado, E., Crutch, S., Dartigues, J.-F., Duyckaerts, C., Epelbaum, S., Frisoni, G. B., Gauthier, S., Genthon, R., ... Proceedings of the Meeting of the International Working Group (IWG) and the American Alzheimer's Association on "The Preclinical State of AD"; July 23, 2015; Washington DC, USA. (2016). Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 12(3), 292–323. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002>
- Duyckaerts, C., Braak, H., Brion, J.-P., Buée, L., Del Tredici, K., Goedert, M., Halliday, G., Neumann, M., Spillantini, M. G., Tolnay, M., & Uchihara, T. (2015). PART is part of Alzheimer disease. *Acta Neuropathologica*, 129(5), 749–756. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1390-7>
- Emmi, A., Sandre, M., Russo, F. P., Tombesi, G., Garrì, F., Campagnolo, M., Carecchio, M., Biundo, R., Spolverato, G., Macchi, V., Savarino, E., Farinati, F., Parchi, P., Porzionato, A., Bubacco, L., De Caro, R., Kovacs, G. G., & Antonini, A. (2023). Duodenal alpha-Synuclein Pathology and Enteric Gliosis in Advanced Parkinson's Disease. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 38(5), 885–894. <https://doi.org/10.1002/mds.29358>
- Erkkinen, M. G., Kim, M.-O., & Geschwind, M. D. (2018). Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 10(4). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a033118>
- Favereaux, A., Quadrio, I., Vital, C., Perret-Liaudet, A., Anne, O., Laplanche, J.-L., Petry, K. G., & Vital, A. (2004). Pathologic prion protein spreading in the peripheral nervous system of a patient with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Archives of Neurology*, 61(5), 747–750. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.5.747>
- Féart, C., Helmer, C., Fleury, H., Béjot, Y., Ritchie, K., Amouyel, P., Schraen-Maschke, S., Buée, L., Lambert, J.-C., Letenneur, L., & Dartigues, J.-F. (2011). Association between IgM anti-herpes simplex virus and plasma amyloid-beta levels. *PloS One*, 6(12), e29480. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029480>

- Fitzjohn, S. M., Morton, R. A., Kuenzi, F., Rosahl, T. W., Shearman, M., Lewis, H., Smith, D., Reynolds, D. S., Davies, C. H., Collingridge, G. L., & Seabrook, G. R. (2001). Age-related impairment of synaptic transmission but normal long-term potentiation in transgenic mice that overexpress the human APP695SWE mutant form of amyloid precursor protein. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *21*(13), 4691–4698. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-13-04691.2001>
- Forrest, S. L., & Kovacs, G. G. (2023). Current Concepts of Mixed Pathologies in Neurodegenerative Diseases. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, *50*(3), 329–345. <https://doi.org/10.1017/cjn.2022.34>
- Forrest, S. L., Kril, J. J., Wagner, S., Hönigschnabl, S., Reiner, A., Fischer, P., & Kovacs, G. G. (2019). Chronic Traumatic Encephalopathy (CTE) Is Absent From a European Community-Based Aging Cohort While Cortical Aging-Related Tau Astroglipathy (ARTAG) Is Highly Prevalent. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *78*(5), 398–405. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlz017>
- Geddes, J. F., Hughes, A. J., Lees, A. J., & Daniel, S. E. (1993). Pathological overlap in cases of parkinsonism associated with neurofibrillary tangles. A study of recent cases of postencephalitic parkinsonism and comparison with progressive supranuclear palsy and Guamanian parkinsonism-dementia complex. *Brain : A Journal of Neurology*, *116* (Pt 1), 281–302. <https://doi.org/10.1093/brain/116.1.281>
- Gibb, W. R., & Lees, A. J. (1988). The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *51*(6), 745–752. <https://doi.org/10.1136/jnnp.51.6.745>
- Glabe, C. G., & Kaye, R. (2006). Common structure and toxic function of amyloid oligomers implies a common mechanism of pathogenesis. *Neurology*, *66*(2 Suppl 1), S74-8. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000192103.24796.42>

- Glatzel, M., Heppner, F. L., Albers, K. M., & Aguzzi, A. (2001). Sympathetic innervation of lymphoreticular organs is rate limiting for prion neuroinvasion. *Neuron*, *31*(1), 25–34. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(01\)00331-2](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(01)00331-2)
- Goedert, M. (2001). Alpha-synuclein and neurodegenerative diseases. *Nature Reviews. Neuroscience*, *2*(7), 492–501. <https://doi.org/10.1038/35081564>
- Gray, M. T., Munoz, D. G., Gray, D. A., Schlossmacher, M. G., & Woulfe, J. M. (2014). Alpha-synuclein in the appendiceal mucosa of neurologically intact subjects. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, *29*(8), 991–998. <https://doi.org/10.1002/mds.25779>
- Guo, J. L., & Lee, V. M. Y. (2014). Cell-to-cell transmission of pathogenic proteins in neurodegenerative diseases. *Nature Medicine*, *20*(2), 130–138. <https://doi.org/10.1038/nm.3457>
- Gustavsson, A., Brinck, P., Bergvall, N., Kolasa, K., Wimo, A., Winblad, B., & Jönsson, L. (2011). Predictors of costs of care in Alzheimer’s disease: a multinational sample of 1222 patients. *Alzheimer’s & Dementia : The Journal of the Alzheimer’s Association*, *7*(3), 318–327. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2010.09.001>
- Hainfellner, J. A., & Budka, H. (1999). Disease associated prion protein may deposit in the peripheral nervous system in human transmissible spongiform encephalopathies. *Acta Neuropathologica*, *98*(5), 458–460. <https://doi.org/10.1007/s004010051109>
- Halliday, G. M., Holton, J. L., Revesz, T., & Dickson, D. W. (2011). Neuropathology underlying clinical variability in patients with synucleinopathies. *Acta Neuropathologica*, *122*(2), 187–204. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0852-9>
- Hansson, O. (2021). Biomarkers for neurodegenerative diseases. *Nature Medicine*, *27*(6), 954–963. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01382-x>
- Harris, S. A., & Harris, E. A. (2015). Herpes Simplex Virus Type 1 and Other Pathogens are Key Causative Factors in Sporadic Alzheimer’s Disease. *Journal of Alzheimer’s Disease : JAD*, *48*(2), 319–353. <https://doi.org/10.3233/JAD-142853>

- Hawkes, C. H., Del Tredici, K., & Braak, H. (2007). Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, *33*(6), 599–614. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2007.00874.x>
- Head, M. W., Ritchie, D., Smith, N., McLoughlin, V., Nailon, W., Samad, S., Masson, S., Bishop, M., McCardle, L., & Ironside, J. W. (2004). Peripheral tissue involvement in sporadic, iatrogenic, and variant Creutzfeldt-Jakob disease: an immunohistochemical, quantitative, and biochemical study. *The American Journal of Pathology*, *164*(1), 143–153. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63105-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63105-7)
- Hendriks, S., Peetoom, K., Bakker, C., van der Flier, W. M., Papma, J. M., Koopmans, R., Verhey, F. R. J., de Vugt, M., Köhler, S., Young-Onset Dementia Epidemiology Study Group, Withall, A., Parlevliet, J. L., Uysal-Bozkir, Ö., Gibson, R. C., Neita, S. M., Nielsen, T. R., Salem, L. C., Nyberg, J., Lopes, M. A., ... Ruano, L. (2021). Global Prevalence of Young-Onset Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurology*, *78*(9), 1080–1090. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.2161>
- Hermann, P., Appleby, B., Brandel, J.-P., Caughey, B., Collins, S., Geschwind, M. D., Green, A., Haïk, S., Kovacs, G. G., Ladogana, A., Llorens, F., Mead, S., Nishida, N., Pal, S., Parchi, P., Pocchiari, M., Satoh, K., Zanusso, G., & Zerr, I. (2021). Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *The Lancet. Neurology*, *20*(3), 235–246. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30477-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30477-4)
- Hoffman, L. A., & Vilensky, J. A. (2017). Encephalitis lethargica: 100 years after the epidemic. *Brain: A Journal of Neurology*, *140*(8), 2246–2251. <https://doi.org/10.1093/brain/awx177>
- Honda, H., Matsumoto, M., Shijo, M., Hamasaki, H., Sadashima, S., Suzuki, S. O., Aishima, S., Kai, K., Nakayama, K. I., Sasagasako, N., & Iwaki, T. (2019). Frequent Detection of Pituitary-Derived PrPres in Human Prion Diseases. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *78*(10), 922–929. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlz075>
- Hyman, B. T., Phelps, C. H., Beach, T. G., Bigio, E. H., Cairns, N. J., Carrillo, M. C., Dickson, D. W., Duyckaerts, C., Frosch, M. P., Masliah, E., Mirra, S. S.,

- Nelson, P. T., Schneider, J. A., Thal, D. R., Thies, B., Trojanowski, J. Q., Vinters, H. V, & Montine, T. J. (2012). National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 8(1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.10.007>
- Iacono, D., Ferrari, S., Gelati, M., Zanusso, G., Mariotto, S., & Monaco, S. (2015). Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease: Prion Pathology in Medulla Oblongata-Possible Routes of Infection and Host Susceptibility. *BioMed Research International*, 2015, 396791. <https://doi.org/10.1155/2015/396791>
- Ikeda, K., Akiyama, H., Kondo, H., Arai, T., Arai, N., & Yagishita, S. (1995). Numerous glial fibrillary tangles in oligodendroglia in cases of subacute sclerosing panencephalitis with neurofibrillary tangles. *Neuroscience Letters*, 194(1–2), 133–135. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(95\)11713-7](https://doi.org/10.1016/0304-3940(95)11713-7)
- Ironside, J. W. (2010). Variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Haemophilia : The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*, 16 Suppl 5, 175–180. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2010.02317.x>
- Iwasaki, Y., Hashizume, Y., Yoshida, M., Kitamoto, T., & Sobue, G. (2005). Neuropathologic characteristics of brainstem lesions in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neuropathologica*, 109(6), 557–566. <https://doi.org/10.1007/s00401-005-0981-0>
- Iwatsubo, T., Hasegawa, M., & Ihara, Y. (1994). Neuronal and glial tau-positive inclusions in diverse neurologic diseases share common phosphorylation characteristics. *Acta Neuropathologica*, 88(2), 129–136. <https://doi.org/10.1007/BF00294505>
- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., ... Contributors. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, 14(4), 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>

- Jakob, A. (1989). Concerning a disorder of the central nervous system clinically resembling multiple sclerosis with remarkable anatomic findings (spastic pseudosclerosis). Report of a fourth case. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 3(1–2), 26–45.
- Jamieson, G. A., Maitland, N. J., Wilcock, G. K., Craske, J., & Itzhaki, R. F. (1991). Latent herpes simplex virus type 1 in normal and Alzheimer's disease brains. *Journal of Medical Virology*, 33(4), 224–227. <https://doi.org/10.1002/jmv.1890330403>
- Jellinger, K. A. (2009). Absence of alpha-synuclein pathology in postencephalitic parkinsonism. *Acta Neuropathologica*, 118(3), 371–379. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0537-9>
- Jellinger, K. A. (2018). Different patterns of hippocampal tau pathology in Alzheimer's disease and PART. *Acta Neuropathologica*, 136(5), 811–813. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1894-z>
- Jellinger, K. A. (2021). Significance of cerebral amyloid angiopathy and other comorbidities in Lewy body diseases. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 128(5), 687–699. <https://doi.org/10.1007/s00702-021-02345-9>
- Jellinger, K. A., Alafuzoff, I., Attems, J., Beach, T. G., Cairns, N. J., Crary, J. F., Dickson, D. W., Hof, P. R., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jicha, G. A., Knopman, D. S., Kovacs, G. G., Mackenzie, I. R., Masliah, E., Montine, T. J., Nelson, P. T., Schmitt, F., Schneider, J. A., ... Wisniewski, T. (2015). PART, a distinct tauopathy, different from classical sporadic Alzheimer disease. *Acta Neuropathologica*, 129(5), 757–762. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1407-2>
- Jennische, E., Eriksson, C. E., Lange, S., Trybala, E., & Bergström, T. (2015). The anterior commissure is a pathway for contralateral spread of herpes simplex virus type 1 after olfactory tract infection. *Journal of Neurovirology*, 21(2), 129–147. <https://doi.org/10.1007/s13365-014-0312-0>
- Karanth, S., Nelson, P. T., Katsumata, Y., Kryscio, R. J., Schmitt, F. A., Fardo, D. W., Cykowski, M. D., Jicha, G. A., Van Eldik, L. J., & Abner, E. L. (2020). Prevalence and Clinical Phenotype of Quadruple Misfolded Proteins in Older

- Adults. *JAMA Neurology*, 77(10), 1299.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1741>
- Kempster, P. A., Hurwitz, B., & Lees, A. J. (2007). A new look at James Parkinson's Essay on the Shaking Palsy. *Neurology*, 69(5), 482–485.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000266639.50620.d1>
- Kim, G. H., Kim, J. E., Rhie, S. J., & Yoon, S. (2015). The Role of Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Experimental Neurobiology*, 24(4), 325–340.
<https://doi.org/10.5607/en.2015.24.4.325>
- Knight, R. (2020). Clinical diagnosis of human prion disease. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 175, 1–18.
<https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2020.07.006>
- Kovacs, G. G. (2015). Invited review: Neuropathology of tauopathies: principles and practice. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 41(1), 3–23.
<https://doi.org/10.1111/nan.12208>
- Kovacs, G. G. (2016). Molecular Pathological Classification of Neurodegenerative Diseases: Turning towards Precision Medicine. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(2). <https://doi.org/10.3390/ijms17020189>
- Kovacs, G. G. (2019). Are comorbidities compatible with a molecular pathological classification of neurodegenerative diseases? *Current Opinion in Neurology*, 32(2), 279–291. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000664>
- Kovacs, G. G., Breydo, L., Green, R., Kis, V., Puska, G., Lőrincz, P., Perjudumbrava, L., Giera, R., Pirker, W., Lutz, M., Lachmann, I., Budka, H., Uversky, V. N., Molnár, K., & László, L. (2014). Intracellular processing of disease-associated α -synuclein in the human brain suggests prion-like cell-to-cell spread. *Neurobiology of Disease*, 69, 76–92.
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.05.020>
- Kovacs, G. G., & Budka, H. (2009). Molecular pathology of human prion diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 10(3), 976–999.
<https://doi.org/10.3390/ijms10030976>
- Kovacs, G. G., Ferrer, I., Grinberg, L. T., Alafuzoff, I., Attems, J., Budka, H., Cairns, N. J., Cray, J. F., Duyckaerts, C., Ghetti, B., Halliday, G. M., Ironside, J. W., Love, S., Mackenzie, I. R., Muñoz, D. G., Murray, M. E., Nelson, P. T.,

- Takahashi, H., Trojanowski, J. Q., ... Dickson, D. W. (2016). Aging-related tau astrogliopathy (ARTAG): harmonized evaluation strategy. *Acta Neuropathologica*, *131*(1), 87–102. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1509-x>
- Kovacs, G. G., Lukic, M. J., Irwin, D. J., Arzberger, T., Respondek, G., Lee, E. B., Coughlin, D., Giese, A., Grossman, M., Kurz, C., McMillan, C. T., Gelpi, E., Compta, Y., van Swieten, J. C., Laat, L. D., Troakes, C., Al-Sarraj, S., Robinson, J. L., Roeber, S., ... Höglinger, G. U. (2020). Distribution patterns of tau pathology in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathologica*, *140*(2), 99–119. <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02158-2>
- Kovacs, G. G., Lutz, M. I., Ricken, G., Ströbel, T., Höftberger, R., Preusser, M., Regelsberger, G., Hönigschnabl, S., Reiner, A., Fischer, P., Budka, H., & Hainfellner, J. A. (2016). Dura mater is a potential source of A β seeds. *Acta Neuropathologica*, *131*(6), 911–923. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1565-x>
- Kovacs, G. G., Robinson, J. L., Xie, S. X., Lee, E. B., Grossman, M., Wolk, D. A., Irwin, D. J., Weintraub, D., Kim, C. F., Schuck, T., Yousef, A., Wagner, S. T., Suh, E., Van Deerlin, V. M., Lee, V. M.-Y., & Trojanowski, J. Q. (2017). Evaluating the Patterns of Aging-Related Tau Astrogliopathy Unravels Novel Insights Into Brain Aging and Neurodegenerative Diseases. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, *76*(4), 270–288. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlx007>
- Lace, G., Savva, G. M., Forster, G., de Silva, R., Brayne, C., Matthews, F. E., Barclay, J. J., Dakin, L., Ince, P. G., Wharton, S. B., & MRC-CFAS. (2009). Hippocampal tau pathology is related to neuroanatomical connections: an ageing population-based study. *Brain: A Journal of Neurology*, *132*(Pt 5), 1324–1334. <https://doi.org/10.1093/brain/awp059>
- Laval, K., & Enquist, L. W. (2021). The Potential Role of Herpes Simplex Virus Type 1 and Neuroinflammation in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neurology*, *12*, 658695. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.658695>

- Lee, G., Neve, R. L., & Kosik, K. S. (1989). The microtubule binding domain of tau protein. *Neuron*, 2(6), 1615–1624. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(89\)90050-0](https://doi.org/10.1016/0896-6273(89)90050-0)
- Li, G., Ma, J., Cui, S., He, Y., Xiao, Q., Liu, J., & Chen, S. (2019). Parkinson's disease in China: a forty-year growing track of bedside work. *Translational Neurodegeneration*, 8, 22. <https://doi.org/10.1186/s40035-019-0162-z>
- Li, J.-Y., Englund, E., Holton, J. L., Soulet, D., Hagell, P., Lees, A. J., Lashley, T., Quinn, N. P., Rehncrona, S., Björklund, A., Widner, H., Revesz, T., Lindvall, O., & Brundin, P. (2008). Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nature Medicine*, 14(5), 501–503. <https://doi.org/10.1038/nm1746>
- Liberski, P. P., Gajos, A., Sikorska, B., & Lindenbaum, S. (2019). Kuru, the First Human Prion Disease. *Viruses*, 11(3). <https://doi.org/10.3390/v11030232>
- Licastro, F., & Porcellini, E. (2021). Activation of Endogenous Retrovirus, Brain Infections and Environmental Insults in Neurodegeneration and Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(14). <https://doi.org/10.3390/ijms22147263>
- Lin, W. R., Shang, D., Wilcock, G. K., & Itzhaki, R. F. (1995). Alzheimer's disease, herpes simplex virus type 1, cold sores and apolipoprotein E4. *Biochemical Society Transactions*, 23(4), 594S. <https://doi.org/10.1042/bst023594s>
- Looker, K. J., Magaret, A. S., May, M. T., Turner, K. M. E., Vickerman, P., Gottlieb, S. L., & Newman, L. M. (2015). Global and Regional Estimates of Prevalent and Incident Herpes Simplex Virus Type 1 Infections in 2012. *PloS One*, 10(10), e0140765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140765>
- Lövheim, H., Olsson, J., Weidung, B., Johansson, A., Eriksson, S., Hallmans, G., & Elgh, F. (2018). Interaction between Cytomegalovirus and Herpes Simplex Virus Type 1 Associated with the Risk of Alzheimer's Disease Development. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 61(3), 939–945. <https://doi.org/10.3233/JAD-161305>
- Maroteaux, L., Campanelli, J. T., & Scheller, R. H. (1988). Synuclein: a neuron-specific protein localized to the nucleus and presynaptic nerve terminal. *The*

- Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 8(8), 2804–2815. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.08-08-02804.1988>
- Martinez-Valbuena, I., Swinkin, E., Santamaria, E., Fernandez-Irigoyen, J., Sackmann, V., Kim, A., Li, J., Gonzalez-Latapi, P., Kuhlman, G., Bhowmick, S. S., Visanji, N. P., Lang, A. E., & Kovacs, G. G. (2022). α -Synuclein molecular behavior and nigral proteomic profiling distinguish subtypes of Lewy body disorders. *Acta Neuropathologica*, 144(2), 167–185. <https://doi.org/10.1007/s00401-022-02453-0>
- Matsuzono, K., Honda, H., Sato, K., Morihara, R., Deguchi, K., Hishikawa, N., Yamashita, T., Kono, S., Ohta, Y., Iwaki, T., & Abe, K. (2016). “PrP systemic deposition disease”: clinical and pathological characteristics of novel familial prion disease with 2-bp deletion in codon 178. *European Journal of Neurology*, 23(1), 196–200. <https://doi.org/10.1111/ene.12905>
- McAleese, K. E., Colloby, S. J., Thomas, A. J., Al-Sarraj, S., Ansorge, O., Neal, J., Roncaroli, F., Love, S., Francis, P. T., & Attems, J. (2021). Concomitant neurodegenerative pathologies contribute to the transition from mild cognitive impairment to dementia. *Alzheimer's & Dementia*, 17(7), 1121–1133. <https://doi.org/10.1002/alz.12291>
- Mead, S., Gandhi, S., Beck, J., Caine, D., Gallujipali, D., Carswell, C., Hyare, H., Joiner, S., Ayling, H., Lashley, T., Linehan, J. M., Al-Doujaily, H., Sharps, B., Revesz, T., Sandberg, M. K., Reilly, M. M., Koltzenburg, M., Forbes, A., Rudge, P., ... Collinge, J. (2013). A novel prion disease associated with diarrhea and autonomic neuropathy. *The New England Journal of Medicine*, 369(20), 1904–1914. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214747>
- Michell, A. W. (2004). Biomarkers and Parkinson's disease. *Brain*, 127(8), 1693–1705. <https://doi.org/10.1093/brain/awh198>
- Miklossy, J. (2011). Alzheimer's disease - a neurospirochetosis. Analysis of the evidence following Koch's and Hill's criteria. *Journal of Neuroinflammation*, 8, 90. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-90>
- Miklossy, J. (2015). Historic evidence to support a causal relationship between spirochetal infections and Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7, 46. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00046>

- Miklossy, J., Khalili, K., Gern, L., Ericson, R. L., Darekar, P., Bolle, L., Hurlimann, J., & Paster, B. J. (2004). *Borrelia burgdorferi* persists in the brain in chronic lyme neuroborreliosis and may be associated with Alzheimer disease. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 6(6), 639–649; discussion 673-81. <https://doi.org/10.3233/jad-2004-6608>
- Montine, T. J., Phelps, C. H., Beach, T. G., Bigio, E. H., Cairns, N. J., Dickson, D. W., Duyckaerts, C., Frosch, M. P., Masliah, E., Mirra, S. S., Nelson, P. T., Schneider, J. A., Thal, D. R., Trojanowski, J. Q., Vinters, H. V., Hyman, B. T., National Institute on Aging, & Alzheimer's Association. (2012). National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. *Acta Neuropathologica*, 123(1), 1–11. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0910-3>
- Nag, S., Yu, L., Capuano, A. W., Wilson, R. S., Leurgans, S. E., Bennett, D. A., & Schneider, J. A. (2015). Hippocampal sclerosis and TDP-43 pathology in aging and Alzheimer disease. *Annals of Neurology*, 77(6), 942–952. <https://doi.org/10.1002/ana.24388>
- Nelson, P. T., Dickson, D. W., Trojanowski, J. Q., Jack, C. R., Boyle, P. A., Arfanakis, K., Rademakers, R., Alafuzoff, I., Attems, J., Brayne, C., Coyle-Gilchrist, I. T. S., Chui, H. C., Fardo, D. W., Flanagan, M. E., Halliday, G., Hokkanen, S. R. K., Hunter, S., Jicha, G. A., Katsumata, Y., ... Schneider, J. A. (2019). Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain*, 142(6), 1503–1527. <https://doi.org/10.1093/brain/awz099>
- Neumann, M., Bentmann, E., Dormann, D., Jawaid, A., DeJesus-Hernandez, M., Ansorge, O., Roeber, S., Kretschmar, H. A., Munoz, D. G., Kusaka, H., Yokota, O., Ang, L.-C., Bilbao, J., Rademakers, R., Haass, C., & Mackenzie, I. R. A. (2011). FET proteins TAF15 and EWS are selective markers that distinguish FTLD with FUS pathology from amyotrophic lateral sclerosis with FUS mutations. *Brain: A Journal of Neurology*, 134(Pt 9), 2595–2609. <https://doi.org/10.1093/brain/awr201>

- Neumann, M., & Mackenzie, I. R. A. (2019). Review: Neuropathology of non-tau frontotemporal lobar degeneration. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, *45*(1), 19–40. <https://doi.org/10.1111/nan.12526>
- Nolan, A., De Paula Franca Resende, E., Petersen, C., Neylan, K., Spina, S., Huang, E., Seeley, W., Miller, Z., & Grinberg, L. T. (2019). Astrocytic Tau Deposition Is Frequent in Typical and Atypical Alzheimer Disease Presentations. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, *78*(12), 1112–1123. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlz094>
- Orimo, S., Ghebremedhin, E., & Gelpi, E. (2018). Peripheral and central autonomic nervous system: does the sympathetic or parasympathetic nervous system bear the brunt of the pathology during the course of sporadic PD? *Cell and Tissue Research*, *373*(1), 267–286. <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2851-9>
- Parchi, P., Strammiello, R., Giese, A., & Kretzschmar, H. (2011). Phenotypic variability of sporadic human prion disease and its molecular basis: past, present, and future. *Acta Neuropathologica*, *121*(1), 91–112. <https://doi.org/10.1007/s00401-010-0779-6>
- Parkkinen, L., Soininen, H., & Alafuzoff, I. (2003). Regional distribution of alpha-synuclein pathology in unimpaired aging and Alzheimer disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *62*(4), 363–367. <https://doi.org/10.1093/jnen/62.4.363>
- Parkkinen, L., Soininen, H., Laakso, M., & Alafuzoff, I. (2001). Alpha-synuclein pathology is highly dependent on the case selection. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, *27*(4), 314–325. <https://doi.org/10.1046/j.0305-1846.2001.00342.x>
- Paul, K. C., Chuang, Y.-H., Shih, I.-F., Keener, A., Bordelon, Y., Bronstein, J. M., & Ritz, B. (2019). The association between lifestyle factors and Parkinson's disease progression and mortality. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, *34*(1), 58–66. <https://doi.org/10.1002/mds.27577>
- Piña-Escudero, S. D., López, L., Sriram, S., Longoria Ibarrola, E. M., Miller, B., & Lanata, S. (2020). Neurodegenerative Disease and the Experience of

- Homelessness. *Frontiers in Neurology*, *11*, 562218. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.562218>
- Pollanen, M. S., Onzivua, S., Robertson, J., McKeever, P. M., Olawa, F., Kitara, D. L., & Fong, A. (2018). Nodding syndrome in Uganda is a tauopathy. *Acta Neuropathologica*, *136*(5), 691–697. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1909-9>
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H., & Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *30*(12), 1591–1601. <https://doi.org/10.1002/mds.26424>
- Power, M. C., Mormino, E., Soldan, A., James, B. D., Yu, L., Armstrong, N. M., Bangen, K. J., Delano-Wood, L., Lamar, M., Lim, Y. Y., Nudelman, K., Zahodne, L., Gross, A. L., Mungas, D., Widaman, K. F., & Schneider, J. (2018). Combined neuropathological pathways account for age-related risk of dementia. *Annals of Neurology*, *84*(1), 10–22. <https://doi.org/10.1002/ana.25246>
- Prusiner, S. B. (1982). Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science (New York, N.Y.)*, *216*(4542), 136–144. <https://doi.org/10.1126/science.6801762>
- Radolf, J. D., Deka, R. K., Anand, A., Šmajš, D., Norgard, M. V., & Yang, X. F. (2016). *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete: making a living as a stealth pathogen. *Nature Reviews. Microbiology*, *14*(12), 744–759. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.141>
- Rahimi, J., Milenkovic, I., & Kovacs, G. G. (2015). Patterns of Tau and α -Synuclein Pathology in the Visual System. *Journal of Parkinson's Disease*, *5*(2), 333–340. <https://doi.org/10.3233/JPD-140485>
- Requena, J. R., & Wille, H. (2017). *The Structure of the Infectious Prion Protein and Its Propagation* (pp. 341–359). <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.06.009>

- Riviere, G. R., Riviere, K. H., & Smith, K. S. (2002). Molecular and immunological evidence of oral *Treponema* in the human brain and their association with Alzheimer's disease. *Oral Microbiology and Immunology*, *17*(2), 113–118. <https://doi.org/10.1046/j.0902-0055.2001.00100.x>
- Sait, A., Angeli, C., Doig, A. J., & Day, P. J. R. (2021). Viral Involvement in Alzheimer's Disease. *ACS Chemical Neuroscience*, *12*(7), 1049–1060. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.0c00719>
- Schafernak, K. T., & Bigio, E. H. (2006). West Nile virus encephalomyelitis with polio-like paralysis & nigral degeneration. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, *33*(4), 407–410. <https://doi.org/10.1017/s0317167100005370>
- Schultz, C., Ghebremedhin, E., Del Tredici, K., Rüb, U., & Braak, H. (2004). High prevalence of thorn-shaped astrocytes in the aged human medial temporal lobe. *Neurobiology of Aging*, *25*(3), 397–405. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(03\)00113-1](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(03)00113-1)
- Seidel, K., Mahlke, J., Siswanto, S., Krüger, R., Heinsen, H., Auburger, G., Bouzrou, M., Grinberg, L. T., Wicht, H., Korf, H.-W., den Dunnen, W., & Rüb, U. (2015). The brainstem pathologies of Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)*, *25*(2), 121–135. <https://doi.org/10.1111/bpa.12168>
- Shi, Y., Zhang, W., Yang, Y., Murzin, A. G., Falcon, B., Kotecha, A., van Beers, M., Tarutani, A., Kametani, F., Garringer, H. J., Vidal, R., Hallinan, G. I., Lashley, T., Saito, Y., Murayama, S., Yoshida, M., Tanaka, H., Kakita, A., Ikeuchi, T., ... Scheres, S. H. W. (2021). Structure-based classification of tauopathies. *Nature*, *598*(7880), 359–363. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03911-7>
- Skorvanek, M., Gelpi, E., Mechirova, E., Lodomirjakova, Z., Han, V., Lesko, N., Feketeova, E., Repkova, B., Urbancikova, Z., Vargova, A., Spisak, P., Ribeiro Ventosa, J., Kudela, F., Kulcsarova, K., Babinska, S., Toth, S., Gombosova, L., Zakuciova, M., Veseliny, E., ... PARCAS studygroup. (2018). α -Synuclein antibody 5G4 identifies manifest and prodromal Parkinson's disease in colonic

- mucosa. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 33(8), 1366–1368. <https://doi.org/10.1002/mds.27380>
- Skrobot, O. A., Attems, J., Esiri, M., Hortobágyi, T., Ironside, J. W., Kalaria, R. N., King, A., Lammie, G. A., Mann, D., Neal, J., Ben-Shlomo, Y., Kehoe, P. G., & Love, S. (2016). Vascular cognitive impairment neuropathology guidelines (VCING): the contribution of cerebrovascular pathology to cognitive impairment. *Brain*, 139(11), 2957–2969. <https://doi.org/10.1093/brain/aww214>
- Sochocka, M., Zwolińska, K., & Leszek, J. (2017). The Infectious Etiology of Alzheimer's Disease. *Current Neuropharmacology*, 15(7), 996–1009. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170313122937>
- Song, Z., Zhao, D., & Yang, L. (2013). Metabolism of minor isoforms of prion proteins: Cytosolic prion protein and transmembrane prion protein. *Neural Regeneration Research*, 8(30), 2868–2878. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5374.2013.30.009>
- Spencer, P. S., Mazumder, R., Palmer, V. S., Lasarev, M. R., Stadnik, R. C., King, P., Kabahenda, M., Kitara, D. L., Stadler, D., McArdle, B., Tumwine, J. K., & other Members of the Oregon-Uganda Nodding Syndrome Research Team. (2016). Environmental, dietary and case-control study of Nodding Syndrome in Uganda: A post-measles brain disorder triggered by malnutrition? *Journal of the Neurological Sciences*, 369, 191–203. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.08.023>
- Szabolcs, S., András, A., Ferenc, O., & Dániel, B. (2019). Occurrence of internal diseases in the premotor phase of Parkinson's disease by analyzing a large database covering a whole population. *Bulletin of Medical Sciences*, 92(1), 35–41. <https://doi.org/10.2478/orvtudert-2019-0009>
- Teunissen, C. E., Verberk, I. M. W., Thijssen, E. H., Vermunt, L., Hansson, O., Zetterberg, H., van der Flier, W. M., Mielke, M. M., & del Campo, M. (2022). Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: towards clinical implementation. *The Lancet Neurology*, 21(1), 66–77. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00361-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00361-6)

- Thal, D. R., Rüb, U., Orantes, M., & Braak, H. (2002). Phases of A β -deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*, 58(12), 1791–1800. <https://doi.org/10.1212/WNL.58.12.1791>
- Todd, K., Fossati, S., Ghiso, J., & Rostagno, A. (2014). Mitochondrial dysfunction induced by a post-translationally modified amyloid linked to a familial mutation in an alternative model of neurodegeneration. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1842(12 Pt A), 2457–2467. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.09.010>
- Triarhou, L. C. (2009). Alfons Maria Jakob (1884–1931), Neuropathologist par Excellence. *European Neurology*, 61(1), 52–58. <https://doi.org/10.1159/000175123>
- Tysnes, O.-B., & Storstein, A. (2017). Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 124(8), 901–905. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1686-y>
- Vance, C., Rogelj, B., Hortobágyi, T., De Vos, K. J., Nishimura, A. L., Sreedharan, J., Hu, X., Smith, B., Ruddy, D., Wright, P., Ganesalingam, J., Williams, K. L., Tripathi, V., Al-Saraj, S., Al-Chalabi, A., Leigh, P. N., Blair, I. P., Nicholson, G., de Belleruche, J., ... Shaw, C. E. (2009). Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6. *Science (New York, N.Y.)*, 323(5918), 1208–1211. <https://doi.org/10.1126/science.1165942>
- Vasefi, M., Ghaboolian-Zare, E., Abdelwahab, H., & Osu, A. (2020). Environmental toxins and Alzheimer's disease progression. *Neurochemistry International*, 141, 104852. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104852>
- Vellingiri, B., Chandrasekhar, M., Sri Sabari, S., Gopalakrishnan, A. V., Narayanasamy, A., Venkatesan, D., Iyer, M., Kesari, K., & Dey, A. (2022). Neurotoxicity of pesticides - A link to neurodegeneration. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 243, 113972. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.113972>
- von Campenhausen, S., Bornschein, B., Wick, R., Bötzel, K., Sampaio, C., Poewe, W., Oertel, W., Siebert, U., Berger, K., & Dodel, R. (2005). Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *European*

- Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 15(4), 473–490.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2005.04.007>
- Wadsworth, J. D. F., & Collinge, J. (2011). Molecular pathology of human prion disease. *Acta Neuropathologica*, 121(1), 69–77.
<https://doi.org/10.1007/s00401-010-0735-5>
- Wang, J.-Z., & Liu, F. (2008). Microtubule-associated protein tau in development, degeneration and protection of neurons. *Progress in Neurobiology*, 85(2), 148–175. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2008.03.002>
- Weidner, M., Hüwel, S., Ebert, F., Schwerdtle, T., Galla, H.-J., & Humpf, H.-U. (2013). Influence of T-2 and HT-2 toxin on the blood-brain barrier in vitro: new experimental hints for neurotoxic effects. *PloS One*, 8(3), e60484.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060484>
- Woerman, A. L. (2021). Strain diversity in neurodegenerative disease: an argument for a personalized medicine approach to diagnosis and treatment. *Acta Neuropathologica*, 142(1), 1–3. <https://doi.org/10.1007/s00401-021-02311-5>
- Wyss-Coray, T., & Rogers, J. (2012). Inflammation in Alzheimer disease—a brief review of the basic science and clinical literature. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(1), a006346.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006346>
- Yang, Y., Shi, Y., Schweighauser, M., Zhang, X., Kotecha, A., Murzin, A. G., Garringer, H. J., Cullinane, P. W., Saito, Y., Foroud, T., Warner, T. T., Hasegawa, K., Vidal, R., Murayama, S., Revesz, T., Ghetti, B., Hasegawa, M., Lashley, T., Scheres, S. H. W., & Goedert, M. (2022). Structures of α -synuclein filaments from human brains with Lewy pathology. *Nature*, 610(7933), 791–795. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05319-3>
- Zheng, C., Geetha, T., & Babu, J. R. (2014). Failure of ubiquitin proteasome system: risk for neurodegenerative diseases. *Neuro-Degenerative Diseases*, 14(4), 161–175. <https://doi.org/10.1159/000367694>

XI. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

XI.1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

1. **Danics, K., Forrest, S. L.,** Kapas, I., Erber, I., Schmid, S., Törő, K., Majtenyi, K., & Kovacs, G. G. (2021). Neurodegenerative proteinopathies associated with neuroinfections. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria 1996)*, 128 (10), 1551–1566. <https://doi.org/10.1007/s00702-021-02371-7>
Impakt faktor: 3,85
Krisztina Danics and Shelley L. Forrest contributed equally.
2. Kresl, P., Rahimi, J., Gelpi, E., Aldecoa, I., Ricken, G., **Danics, K.,** Keller, E., & Kovacs, G. G. (2019). Accumulation of prion protein in the vagus nerve in creutzfeldt-jakob disease. *Annals of Neurology*, 85(5), 782–787. <https://doi.org/10.1002/ana.25451>
Impakt faktor: 9,037
3. **Danics, K., Naomi P. Visanji,** Shojiro Ichimata, Sarika Mathur, Gabriella Sára-Klaus, Kovacs, G.G. (2023) Prevalence and distribution of Lewy pathology in a homeless population. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, <http://doi.org/10.107/cjn.2023.291>
Impakt factor: 3,2
Krisztina Danics and Naomi P. Visanji are contributed equally.

XI.2. A disszertációtól független közlemények

1. Kovacs, G. G., Andreasson, U., Liman, V., Regelsberger, G., Lutz, M. I., **Danics, K.,** Keller, E., Zetterberg, H., & Blennow, K. (2017). Plasma and cerebrospinal fluid tau and neurofilament concentrations in rapidly progressive neurological syndromes: a neuropathology-based cohort. *European Journal of Neurology*, 24(11), 1326–e77. <https://doi.org/10.1111/ene.13389>
IF: 4,621
2. Bokor, J., **Danics, K.,** Bencze, E., Keller, E., & Szollosi, Z. (2017). A single-centre review of suspected sudden infant death cases. *Medicine, science, and the law*, 57(2), 84–90. <https://doi.org/10.1177/0025802417704599>
IF: 0,589

3. Bokor, J., **Danics, K.**, Keller, E., & Szollosi, Z. (2018). Time-dependent changes in kidney histopathology in ethylene glycol poisoning. *Medicine, Science, and the Law*, 58(4), 257–260. <https://doi.org/10.1177/0025802418795352>
IF: 0,532
4. Cseh, E. K., Veres, G., **Danics, K.**, Szalárdy, L., Nánási, N., Klivényi, P., Vécsei, L., & Zádori, D. (2019). Additional value of tau protein measurement in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. A tau fehérje meghatározás kiegészítő szerepe a Creutzfeldt-Jakob-betegség diagnosztikájában. *Ideggyógyászati szemle*, 72(1-2), 39–47. <https://doi.org/10.18071/isz.72.003>
IF: 0,337
5. Wurm, R., Klotz, S., Rahimi, J., Katzenschlager, R., Lindeck-Pozza, E., Regelsberger, G., **Danics, K.**, Kapas, I., Bíró, Z. A., Stögmann, E., Gelpi, E., & Kovacs, G. G. (2020). Argyrophilic grain disease in individuals younger than 75 years: clinical variability in an under-recognized limbic tauopathy. *European Journal of Neurology*, 27(10), 1856–1866. <https://doi.org/10.1111/ene.14321>
IF: 6,089
6. Szecsi, A., **Danics, K.**, Kondracs, A., & Szollosi, Z. (2020). Traumatic Axonal Injury: A Case Report. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology*, 41(3), 211–212. <https://doi.org/10.1097/PAF.0000000000000587>
7. Balicza, P., Bencsik, R., Lengyel, A., Gal, A., Grosz, Z., Csaban, D., Rudas, G., **Danics, K.**, Kovacs, G. G., & Molnar, M. J. (2020). Novel dominant MPAN family with a complex genetic architecture as a basis for phenotypic variability. *Neurology.Genetics*.6(5), e515.<https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000515>
IF: 3,485
8. **Danics, K.**, Pesti, A., Törő, K., Kiss-Dala, N., Szlávik, J., Lakatos, B., Radnai, A., Balázs, T., Bacskai, M., Dobi, D., Várkonyi, T., Glasz, T., Lotz, G., Kiss, A., Schaff, Z., & Vályi-Nagy, I. (2021). A COVID-19-association-dependent categorization of death causes in 100 autopsy cases. *GeroScience*, 43(5), 2265–2287. <https://doi.org/10.1007/s11357-021-00451-w>
IF: 7,581
9. Schaff, Zs., **Danics, K.**, Pesti, A., Lotz, G., Várkonyi, T., Dobi, D., Vályi-Nagy, I., Törő, K., Glasz, T., Kiss, A. (2021) Halálok SARS-CoV-2 fertőzésben:

- vírusfertőzésben vagy vírusfertőzéssel? *Scientia et Securitas*, 2:1 pp. 94-99., 6 p.
<https://doi.org/10.1556/112.2021.00002>
10. Lotz, G., Danics, K., Pesti, A., Várkonyi, T., Dobi, D., Vályi-Nagy, I., Törő, K., Glasz, T., Kiss, A., Schaff, Zs. (2021) A Covid-19-betegség okozta szervi károsodások patológiája. *Klinikai Onkológia*, ISSN 2064-5058, 8:3 pp. 211-218., 8p.
11. Skoda, R., Fülöp, G., Csulak, E., Danics, K., Törő, K., Bokor, L., Bárczi, Gy., Merkely, B., Becker, D. (2021) The secondary effect of the first wave of COVID-19 and its consequences on myocardial infarction care in a high volume Hungarian cardiovascular centre. *Cor et Vasa*, 63(3):345-349.
<https://doi.org/10.33678/cor.2020.101>
12. Pesti, A., **Danics, K.**, Glasz, T., Várkonyi, T., Barbai, T., Reszegi, A., Kovalszky, I., Vályi-Nagy, I., Dobi, D., Lotz, G., Schaff, Z., & Kiss, A. (2023). Liver alterations and detection of SARS-CoV-2 RNA and proteins in COVID-19 autopsies. *GeroScience*, 45(2), 1015–1031. <https://doi.org/10.1007/s11357-022-00700-6>
 IF: 5,6
13. Kugler, S., Tőkés, A. M., Nagy, N., Fintha, A., **Danics, K.**, Sághi, M., Törő, K., Rácz, G., & Nemeskéri, Á. (2023). Strong desmin immunoreactivity in the myocardial sleeves around pulmonary veins, superior caval vein and coronary sinus supports the presumed arrhythmogenicity of these regions. *Journal of Anatomy*, 10.1111/joa.13947. Advance online publication.
<https://doi.org/10.1111/joa.13947>
 IF: 2,4

XII. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönöm témavezetőmnek, **Dr. Kovács Gábor Gézának**, aki megszerettette velem a neuropatológiát, és emberként, barátként is mellettem állt a legnehezebb pillanatokban is. Külön köszönöm **Shelley Forrest** és **Naomi P. Visanji** kutatóknak, hogy az értekezésem alapjául szolgáló cikkek velük közös munka eredményeként születhettek meg.

Dr. Majtényi Katalin Professzor Asszony már nem lehet közöttünk, azonban így is emlékezem rá, amikor idejét nem sajnálva adta át neuropatológiai tudását a számomra.

Köszönöm családomnak, **Édesanyámnak** és **Férjemnek**, hogy végigküzdötték velem ezt a nehéz időszakot.

Szeretnék köszönetet mondani jelenlegi és volt intézetvezető professzoraimnak, **Dr. Kiss András Professzor Úrnak**, **Dr. Törő Klára Andrea** és **Dr. Keller Éva Professzor Asszonyoknak**, akik támogatták terveim megvalósítását.

Schaff Zsuzsa Professzor Asszony, aki sajnálatosan szintén nem lehet már közöttünk idejét nem sajnálva látott el tanácsokkal és minden pillanatban segítő kezet nyújtott, amikor szükségem volt rá.

Köszönöm minden volt és jelenlegi kollégámnak, akiktől sokat tanultam az évek során, és akik különféle módokon járultak hozzá a dolgozatom létrejöttéhez.

Külön köszönöm **Dr. Almádi Zsófiának** és **Dr. Magyar Lórántnak**, hogy távolléteim során a közösen felügyelt területeken helyettesítettek és helyt álltak helyettem is. Köszönöm **Dr. Glasz Tibor**, **Dr. Kovács Tibor** és **Dr. Várkonyi Tibor** kollégáimnak és barátaimnak az instrukcióikat és a pszichés támogatásukat, melyek sok nehéz pillanaton segítettek át.

Külön szeretném kifejezni köszönetemet **Török Zsuzsanna** és **Valentinné Pintér Gabriella** szövettani szakasszisztenseknek, valamint boncmester kollégáimnak, kiemelve **Bartók Antalt** és **Hirczi Balázst**, mivel az ő áldozatos munkájuk nélkül az értekezésem alapjául szóló cikkek talán létre sem jöhettek volna.

Köszönöm **Pesti Adrián** és **Kontsek Endre** kollégáimnak azt a sok technikai és emberi segítséget, melynek szintén szerepe volt abban, hogy a dolgozatom és annak alapjául szóló cikkek megszülethettek.

Köszönöm **Kiss Tamás** fotótechnikusnak az áldozatkész segítségét és idejét, tanácsait. Az Ő általa, az Ő segítségével készített fényképfelvételek nélkül a dolgozatom sokkal szerényebb lenne.

Köszönöm továbbá **Szőnyi Péternek** barátomnak a fordításokban nyújtott áldozatkész segítségét.

Köszönöm minden barátomnak, rendőrkollégámnak a feltétel nélküli támogatásukat.

Utoljára, de nem utolsósorban köszönöm a **torontói Kovacs Lab** munkatársainak és kutatóinak a baráti hozzáállását, amellyel kint tartózkodásomat támogatták és segítették.