

Νευροπαθολογικοί υπότυποι στη νόσηση της νόσου Parkinson

Νίκος Παπαγιαννάκης

Νευροπαθολογία της νόσου Πάρκινσον

Η απώλεια των ντοπαμινεργικών νευρώνων στην μέλαινα ουσία είναι η βασική παθολογο-ανατομική «σφραγίδα» της νόσου Πάρκινσον (ΝΠ) [1]. Η βαρύτητα της νευροεκφύλισης είναι συνήθως ανάλογη με τη βαρύτητα των κινητικών συμπτωμάτων της νόσου [2]. Στις περισσότερες περιπτώσεις όπου δεν συνυπάρχει νοητική έκπτωση, η μακροσκοπική εικόνα του εγκεφαλικού παρεγχύματος δεν διαφέρει από την αντίστοιχη εικόνα εγκεφάλων από άτομα παρόμοιας ηλικίας και φύλου, με εξαίρεση την απώλεια της νευρομελανίνης από τη μέλαινα ουσία και τον υπομέλανα τόπο.

Η βασική αιτία της νευροεκφύλισης είναι η ύπαρξη των σωματίων Lewy. Τα σωματίδια αυτά είναι στρογγυλές, ηωσινοφυλικές συσσωρεύσεις στα νευρωνικά περικάρυα. Αποτελούνται κατά κύριο λόγο από α-συνουκλεΐνη [3], ενώ έχουν περιγραφεί τουλάχιστον 90 διαφορετικά συστατικά που περιέχονται στα σωματίδια Lewy [4, 5]. Ένα παθολογοανατομικό χαρακτηριστικό που ανευρίσκεται συχνότερα σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει άνοια της νόσου Πάρκινσον σε σχέση με αυτούς που δεν έχουν νοητικές διαταραχές είναι η ύπαρξη των νευριτών Lewy, ειδικά στην περιοχή των ιπποκάμπων. Οι νευρίτες Lewy αποτελούνται από συσσωματώματα φωσφορυλιωμένης α-συνουκλεΐνης στους νευριτικούς άξονες [6]. Αντίθετα, η συσσώρευση φωσφορυλιωμένης α-συνουκλεΐνης στα αστροκύτταρα και τα κύτταρα της ολιγοδενδρογλοίας παρατηρείται πολύ σπανιότερα [7].

Η πιο σημαντική και συχνή παθολογία που ανευρίσκεται παράλληλα με τα σωματίδια Lewy είναι η παθολογία τύπου Alzheimer. Οι πρώτες μελέτες που περιέγραφαν τη διάχυτη ύπαρξη σωματίων Lewy στον εγκέφαλο, ανέφεραν παράλληλα και την ύπαρξη πλακών αμυλοειδούς και νευροϊνιδιακών σωρών στον εγκεφαλικό φλοιό [8, 9]. Αντίστοιχα, σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο Alzheimer, εκτός από τα τυπικά παθολογοανατομικά ευρήματα με πλάκες αμυλοειδούς και νευροϊνιδιακούς σωρούς, ανευρίσκονται και αλλοιώσεις από σωματίδια Lewy [10, 11].

Η αρχική υπόθεση για την περιοχή από όπου ξεκινούσε η εμφάνιση των σωματίων Lewy ήταν πως βρισκόταν στη μέλαινα ουσία. Όμως, το 2003 ο Braak και οι συνερ-

Πίνακας 1. Σταδιοποίηση παθολογοανατομικών αλλοιώσεων κατά Braak στη νόσο Πάρκινσον	
Στάδιο κατά Braak	Ανατομική κατανομή των σωματίων Lewy
1	Προμήκης μυελός: αλλοιώσεις στο ραχιαίο κινητικό πυρήνα της IX/X συζυγίας, στο δικτυωτό σχηματισμό, ή/και στο εντερικό και περιφερικό αυτόνομο νευρικό σύστημα, και στον οπίσθιο οσφρητικό φλοιό.
2	Προμήκης μυελός και γέφυρα: παθολογία σταδίου 1 συν αλλοιώσεις στους πυρήνες της ραφής, στον υπομέλανα τόπο και στον οσφρητικό βολβό.
3	Μεσεγκέφαλος: παθολογία σταδίου 2 συν αλλοιώσεις στον μεσεγκέφαλο, ειδικά στην περιοχή της μέλαινας ουσίας
4	Μεσοφλοιός: παθολογία σταδίου 3 συν εγκεφαλικές αλλοιώσεις. Η συμμετοχή του φλοιού περιορίζεται στην περιοχή του κροταφικού λοβού, στο μεταιχμιακό σύστημα και στην αμυγδαλή.
5	Νεοφλοιός: παθολογία σταδίου 4 συν αλλοιώσεις σε περιοχές του κροταφικού, του βρεγματικού και του μετωπιαίου λοβού.
6	Εκτεταμένη εύρεση σωματίων Lewy: παθολογία σταδίου 5 συν εκτεταμένες αλλοιώσεις στο νεοφλοιό που επηρεάζουν τις βασικές αισθητικές και κινητικές περιοχές του εγκεφάλου.

γάτες του πρότειναν ένα διαφορετικό σύστημα σταδιοποίησης της έκτασης της παθολογίας από σωματία Lewy στους ασθενείς με νόσο Πάρκινσον [12]. Η αρχική συγκέντρωση των σωματίων ξεκινάει από τον προμήκη μυελό, και πιο συγκεκριμένα γίνεται στον ραχιαίο κινητικό πυρήνα του πνευμονογαστρικού και στον πυρήνα του γλωσσοφαρυγγικού νεύρου, καθώς και στον οπίσθιο οσφρητικό πυρήνα (Στάδιο 1). Στο 2ο στάδιο, η παθολογία έχει επεκταθεί στη γέφυρα, ενώ στο 3ο στάδιο υπάρχει και συμμετοχή του μεσεγκεφάλου. Η επέκταση των σωμάτων Lewy στο μεταιχμιακό σύστημα σηματοδοτεί το 4ο στάδιο κατά Braak. Στα μεγαλύτερα στάδια (5 & 6) η παθολογία έχει πλέον επεκταθεί στο νεοφλοιό [12]. Η υπόθεση του Braak στηρίζεται στο ότι η παθολογία επεκτείνεται κατά συνέχεια των διαφόρων ιστών και για κάθε στάδιο πρέπει να έχουν επηρεαστεί και όλες οι δομές που αντιστοιχούν στα χαμηλότερα στάδια (Πίν. 1).

Νευροπαθολογία της ήπιας γνωσιακής διαταραχής στη νόσο Πάρκινσον

Τα γνωσιακά ελλείμματα είναι συνηθισμένα στη νόσο Πάρκινσον, αλλά η νευροπαθολογική τους βάση είναι αρκετά ετερογενής. Η ήπια γνωσιακή διαταραχή, χωρίς άνοια, μπορεί να προηγείται της έναρξης των ανοϊκών συμπτωμάτων στη νόσο Πάρκινσον άνω της δεκαετίας [13].

Σε post mortem μελέτες εγκεφάλων από ασθενείς που εμφάνιζαν συμπτώματα συμβατά με ήπια γνωσιακή διαταραχή, χωρίς όμως να πληρούν κριτήρια για άνοια,

παρατηρήθηκαν διάφορες αλλοιώσεις σε διάφορα συστήματα, κυρίως στο στέλεχος και στο μεταιχμιακό σύστημα, ενώ πιο σπάνια ανευρέθηκε παθολογία από σωμάτια Lewy στο νεοφλοιό. Εκτός όμως από παθολογία εξαιτίας των σωμάτων Lewy, παρατηρήθηκε σε ορισμένες περιπτώσεις και η παράλληλη ύπαρξη αρχόμενης παθολογίας τύπου Alzheimer με μικρή συγκέντρωση β-αμυλοειδούς, ενώ σε άλλες περιπτώσεις παρατηρήθηκαν ευρήματα ήπιας αμυλοειδικής αγγειοπάθειας (με τη συνύπαρξη ορισμένες φορές και μικρών κενотоποιοιδών εμφράκτων στα βασικά γάγγλια ή στο φλοιό) [14-16]. Μάλιστα, οι ασθενείς που εμφάνιζαν μη αμνησιακά γνωσιακά ελλείμματα, είχαν συνήθως μικρότερο χρόνο από την έναρξη των συμπτωμάτων σε σχέση με τους ασθενείς που παρουσίαζαν κυρίως αμνησιακού τύπου ελλείμματα. Ομοίως, παρουσίαζαν χαμηλότερη εξάπλωση κατά Braak της παθολογίας από το β-αμυλοειδές και ανευρίσκονταν σπανιότερα νευριτικές πλάκες. Και στις δύο περιπτώσεις, το αγγειακό αμυλοειδικό φορτίο και η έκταση των σωμάτων Lewy ήταν παρόμοια.

Τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν την ετερογένεια των νοητικών εκφάνσεων της νόσου Πάρκινσον [17], καθώς και τις παθολογοανατομικές ομοιότητες μεταξύ των ασθενών με ήπια γνωσιακή διαταραχή, που είτε έχουν, είτε δεν έχουν συννοσηρότητα με νόσο Πάρκινσον [18, 19]. Από αρκετές μελέτες φαίνεται πως είναι μεγάλη η σημασία της χρήσης απεικονιστικών μεθόδων για τη συγκέντρωση του αμυλοειδούς, για τη διάγνωση και σταδιοποίηση των ασθενών με ήπια γνωσιακή διαταραχή, ακόμη και όταν έχουν συννοσηρότητα με νόσο Πάρκινσον [20].

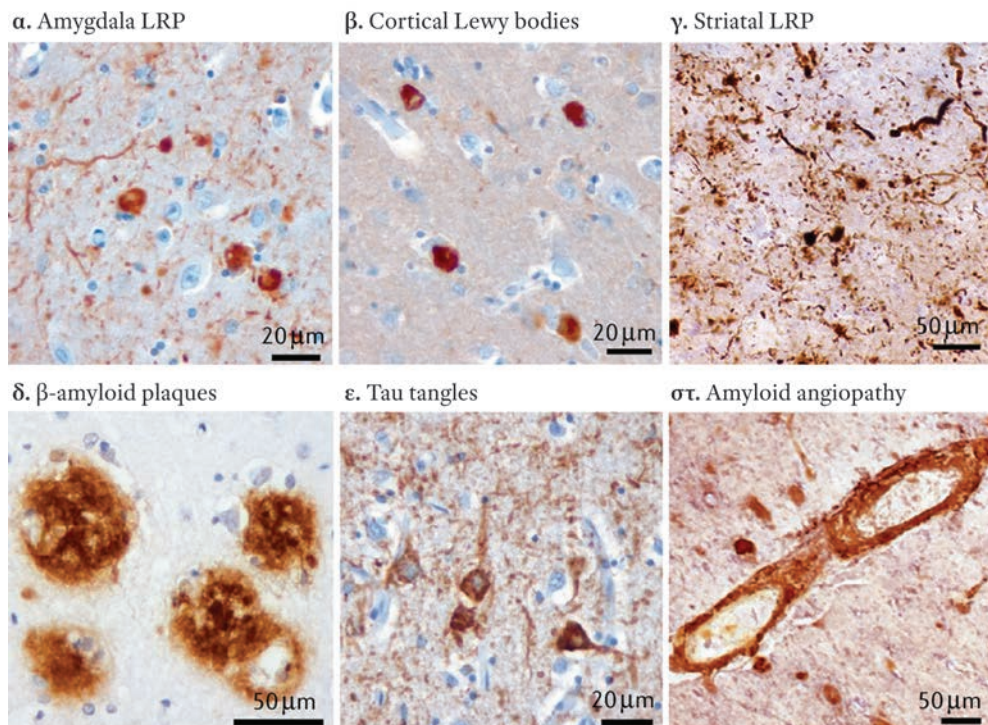
Νευροπαθολογία της άνοιας της νόσου Πάρκινσον

Το παθολογοανατομικό υπόστρωμα των νοητικών ελλειμμάτων στις διαταραχές με συγκέντρωση σωμάτων Lewy αποτελεί ένα αντικείμενο έντονων αντιπαραθέσεων. Οι μορφολογικές αλλοιώσεις της άνοιας στο πλαίσιο της νόσου Πάρκινσον μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις ευρείες κατηγορίες:

1. Τα νοητικά ελλείμματα να είναι πρωτίστως αποτέλεσμα της συμμετοχής υποφλοιωδών δομών και περιοχών του στελέχους.
2. Να είναι επέκταση της παθολογίας από σωμάτια Lewy στο μεταιχμιακό σύστημα και σε ανώτερες φλοιικές δομές.
3. Να είναι αποτέλεσμα της συνύπαρξης παθολογίας τύπου Alzheimer μαζί με παθολογία από σωμάτια Lewy.

Πρέπει να τονιστεί πως γενικά η ύπαρξη μόνο ενός από τους παραπάνω τύπους αλλοιώσεων δεν αρκεί για να εξηγήσει πλήρως την ανάπτυξη νοητικών διαταραχών, ενώ η συνύπαρξη δύο ή και των τριών τύπων ταυτόχρονα δεν είναι σπάνια [21].

Οι αλλοιώσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα που συμβάλλουν στην νοητική έκπτωση στη νόσο Πάρκινσον εντοπίζονται, κυρίως, στα υποφλοιώδη δίκτυα, συνήθως λόγω απώλειας νευρικών κυττάρων και ατροφία στην αμυγδαλή και το μεταιχμιακό σύστημα [22]. Επίσης, εμφανίζονται χολινεργικά ελλείμματα στο φλοιό και στο θά-



Εικόνα 1. Οι πιο κοινές νευροπαθολογικές εικόνες που σχετίζονται με την άνοια της νόσου Πάρκινσον. Όλοι οι ασθενείς έχουν συσσωματώματα α-συνουκλεΐνης, ιδίως στον μέσο κροταφικό λοβό (εικόνα α), η οποία επεκτείνεται στη συνέχεια υποφλοιωδώς, καθώς και στο νεοφλοιό (εικόνες β, γ). Σε σημαντικό ποσοστό των ασθενών συνυπάρχουν και πλάκες β-αμυλοειδούς (εικόνα δ), και συσσωματώματα φωσφορυλιωμένης ταυ πρωτεΐνης (εικόνα ε) στο φλοιό. Επίσης, συνυπάρχει και αμυλοειδική αγγειοπάθεια (εικόνα ς). Προσαρμοσμένο από Aarsland, D., Batzu, L., Halliday, G.M. *et al.* Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nat Rev Dis Primers* 7, 47 (2021). doi: 10.1038/s41572-021-00280-3

λαμο που σχετίζονται με απώλεια νευρικών ινών στο βασικό πυρήνα του Meynert, καθώς και μειωμένη ντοπαμινεργική δράση στο ραβδωτό σώμα [23], ενώ μειωμένος είναι και ο αριθμός των νικοτινικών υποδοχέων. Παρατηρείται, συχνά, νευροεκφύλιση στη μέλαινα ουσία και σε πυρήνες των ανιόντων δεματίων που προκαλούν δυσλειτουργίες στα εμπλεκόμενα φλοιομεταιχμιακά δίκτυα [24].

Οι νοητικές δυσλειτουργίες που παρατηρούνται στα αρχικά στάδια της νόσου έχουν συσχετιστεί με μειωμένη δράση των ντοπαμινεργικών νευρώνων στο ραβδωτό σώμα και τη μέλαινα ουσία. Το παραπάνω φαινόμενο οδηγεί σε παθολογική επεξεργασία στο κύκλωμα φλοιού-βασικών γαγγλίων με μειωμένο μεταβολισμό στον προμετωπιαίο και στο βρεγματικό λοβό [25]. Στη νόσο Πάρκινσον υφίσταται σημαντικού βαθμού εκφύλιση υποφλοιωδώς, με απώλεια μεγάλου αριθμού νευρώνων και υψηλή

συγκέντρωση σωματίων Lewy στο βασικό πυρήνα του Meynert, που προϋπάρχει της έναρξης των νοητικών συμπτωμάτων (κυρίως λόγω απώλειας χολινεργικών νευρώνων), ενώ η συγκέντρωση της α-συνουκλεΐνης στον πυρήνα του Meynert βρίσκεται σε ασθενείς είτε έχουν, είτε δεν έχουν συμπτώματα άνοιας [26].

Εκτεταμένη ύπαρξη σωματίων Lewy έχει περιγραφεί και στους νοραδρενεργικούς και σεροτονινεργικούς νευρώνες στον υπομέλανα τόπο καθώς και στην κοιλιακή καλυπτρική περιοχή [27], χωρίς όμως να υπάρχει πάντα ταυτόχρονη παρουσία αλλοιώσεων από πλάκες αμυλοειδούς [21]. Η απώλεια δενδριτικών κυττάρων στον υπομέλανα τόπο σε ασθενείς με νόσο Πάρκινσον, μετρημένη με τη δοκιμή TLI (Thyrosin-Like Immunoreactivity), δεν φαίνεται να οδηγεί σε απώλεια νευρώνων στον υπομέλανα τόπο, σε αντίθεση με ευρήματα σε ασθενείς με άνοια τύπου Alzheimer. Από τα παραπάνω συνάγεται ότι το νοραδρενεργικό σύστημα στην άνοια της νόσου Πάρκινσον ανταποκρίνεται διαφορετικά από ότι στην άνοια τύπου Alzheimer [28].

Οι πιο συνηθισμένες νευροπαθολογίες που σχετίζονται με την άνοια στη νόσο Πάρκινσον παρουσιάζονται στην εικόνα 1.

Άνοια με σωματία Lewy έναντι άνοιας στη νόσο Πάρκινσον

Όπως προαναφέρθηκε, μια, έστω και περιορισμένης έκτασης, παθολογία με σωματία Lewy παρατηρείται στα κύτταρα του εγκεφαλικού φλοιού σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις με σποραδική νόσο Πάρκινσον, δεν είναι όμως ξεκάθαρο αν αυτή είναι η παθολογική βάση των νοητικών διαταραχών στη νόσο Πάρκινσον και στις άλλες παθήσεις από σωματία Lewy, ή αυτές σχετίζονται και με συνυπάρχουσες αλλοιώσεις τύπου Alzheimer [15, 21].

Η άνοια στη νόσο Πάρκινσον και η άνοια με σωματία Lewy θεωρείται, συχνά, ως ένα συνεχές κλινικών οντοτήτων, που εμφανίζουν συχνά αλληλοεπικάλυψη στα συμπτώματα, τόσο μεταξύ τους όσο και με τη νόσο Alzheimer [29]. Από τη μία, έχει προταθεί πως η ύπαρξη φλοιικών [30] και υποφλοιικών [31] συγκεντρώσεων της α-συνουκλεΐνης στην άνοια με σωματία Lewy είναι ο καθοριστικός παράγοντας ανάπτυξής της, ενώ αρκετές μελέτες τονίζουν πως η συνυπάρχουσα συγκέντρωση του αμυλοειδούς είναι πιο σημαντική, καθώς βρίσκεται πολλές φορές στα ίδια επίπεδα με αυτά που καταγράφονται σε ασθενείς με νόσο Alzheimer [32].

Είναι πολύ έντονος, ακόμη, ο επιστημονικός διάλογος για το κατά πόσον ο διαχωρισμός των δύο φαινοτύπων, της άνοιας στη νόσο Πάρκινσον και της άνοιας με σωματία Lewy, είναι δόκιμος και ποιοι είναι οι μηχανισμοί δημιουργίας και διαφοροποίησής τους. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει μορφολογικές διαφορές ανάμεσα στις δύο οντότητες, με κυριότερες την αυξημένη συγκέντρωση αμυλοειδικών πλακών στο ραβδωτό σώμα και α-συνουκλεΐνης στους ιπποκάμπους [33]. Φαίνεται πως η ύπαρξη αμυλοειδοπάθειας μπορεί να διαχωρίσει τους δύο φαινοτύπους, καθώς δεν καταγράφθηκαν πλάκες αμυλοειδούς σε ασθενείς με άνοια στη νόσο Πάρκινσον, σε αντίθεση

με την άνοια με σωμάτια Lewy, όπου ανευρέθηκαν σε ένα σημαντικό ποσοστό τους. Και στις δύο περιπτώσεις ο βαθμός της επέκτασης των σωματίων Lewy ήταν παρόμοιος. Επομένως, η συνύπαρξη αυτή ήταν το στοιχείο που τις διαχώριζε [34]. Οι ασθενείς που ανέπτυξαν νοητικές διαταραχές πριν τα κινητικά συμπτώματα είχαν μεγαλύτερη συγκέντρωση αμυλοειδικών αλλοιώσεων σε σχέση με τους ασθενείς που η κινητική συμπτωματολογία προηγήθηκε της νοητικής [35].

Ο βαθμός της απώλειας νευρικών ινών είναι σχετικά σταθερός στη νόσο Πάρκινσον και στην άνοιά της και είναι συνήθως μέτριας προς σοβαρής έκτασης, σε αντίθεση με την άνοια με σωμάτια Lewy που εμφανίζεται μεγάλη ετερογένεια. Κάτι που είναι εμφανές και στην κλινική εκδήλωση της νόσου, αφού ένα υποσύνολο των ασθενών δεν εμφανίζουν παρκινσονισμό, και έχουν αρκετά συντηρημένους τους νευρώνες της μέλαινας ουσίας. Υπάρχουν ενδείξεις πως η βαρύτητα της νοητικής έκπτωσης σχετίζεται με την πυκνότητα των σωματίων Lewy και του βαθμού νευριτικής ατροφίας στο μεταίχμιακό σύστημα, ενώ δεν φαίνεται, αντίστοιχα, η ατροφία στους ιπποκάμπους να συμμετέχει απαραίτητα σε αυτή [36].

Απάθεια και νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις

Διάφορες νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις εμφανίζονται συχνά σε ασθενείς με νόσο Πάρκινσον, ειδικά στα πιο προχωρημένα στάδια.

Συχνή έκφανση αυτών των προβλημάτων είναι και η εμφάνιση απάθειας και απόσυρσης των ασθενών, ειδικά σε σχέση με τον προνοσηρό τους χαρακτήρα. Έχει παρατηρηθεί μείωση της δραστηριότητας των πρόσθιων συνάψεων, και των συνάψεων του αριστερού μεταίχμιακού συστήματος, μέσω μελετών που πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση fMRI [37]. Αντίθετα, στις περιπτώσεις που η εμφάνισή της έπεται επέμβασης για τοποθέτηση συσκευής εν τω βάθει εγκεφαλικής διέγερσης, η αντίστοιχη βλάβη παρατηρείται στο δεξί ραβδωτό σώμα [38]. Παράλληλα, έχει διαπιστωθεί πως ο βαθμός της απάθειας (όπως μετράται μέσω των διάφορων ψυχομετρικών δοκιμασιών) σχετίζεται με το βαθμό ατροφίας των επικλινών πυρήνων [39].

Όπως προαναφέρθηκε οι νοητικές ελλείψεις εδράζονται περισσότερο στο νοραδρενεργικό και σεροτονινεργικό σύστημα, παρά στο ντοπαμινεργικό. Αντίστοιχα ελλείμματα παρατηρούνται και με τη δυσκολία των ασθενών με νόσο Πάρκινσον στην εκμάθηση νέων δεξιοτήτων και στη λήψη πρωτοβουλιών, όπου φαίνεται πως υπάρχει δυσλειτουργία στον υπομέλανα τόπο [40]. Η δυσλειτουργία αυτή εμποδίζει την επεξεργασία ερεθισμάτων που απαιτούν αντίδραση, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει τα επιλεκτικά ελλείμματα πάνω σε αυτά και συμβάλουν στην εμφάνιση της απάθειας. Δυστυχώς, δεν έχουν γίνει πολλές παθολογοανατομικές μελέτες πάνω στην περιοχή αυτή του στελέχους και τα περισσότερα δεδομένα για την ύπαρξη ατροφίας του υπομέλανα τόπου προέρχονται από απεικονιστικές μελέτες [41].

Η κυριότερη νευροψυχιατρική διαταραχή που εκδηλώνεται στους ασθενείς με