
The concept of "degenerative" neurological diseases, in the writings of Erno Jendrassik and today

A "degeneratív" idegrendszeri betegségek felfogása Jendrassik Ernő írásaiban és napjainkban.

Prof. Dr. Szirmai Imre DSc
Semmelweis Egyetem
szirmaiimre@gmail.com

Initially submitted April 20, 2016; accepted for publication May 10, 2016

Abstract:

Jendrassik described the manoeuvre facilitating the knee reflex (1885). He was an internist but the vast majority of his publications were concerned with neurological diseases. He reviewed the inherited neurologic conditions and muscle dystrophies naming them "heredo-degenerative" diseases in 1911. He was attended eagerly with the pathology of hysteric and neurasthenic reactions. Jendrassik recognized the complexity of epigenetic appearance of degenerative diseases concerning the classes in the 1. Latent forms, 2. In cases of patients with consanguinity of parents, 3. Forms with latent recessive inheritance if both parents are carrier of mutant genes, 4. Forms of sex-linked inheritance. Clinical observations of Jendrassik stimulated the research for inherited disorders in Hungary. At present the genetics and immunology is endeavouring to find final categories for several diseases. The notion of "degenerative" is no more adequate. From the heredo-degeneration of Jendrassik only the "heredo" express faithfully the essence of coded diseases, irrespective of the age of the first manifestation of symptoms. The research of the neurological disorders with unknown origin would probably not conclude after the resolving their genetical background.

Kulcsszavak: Jendrassik – heredo-degeneratio – genetika – neurologia

Keywords: Jendrassik - heredo-degeneration – genetic - neurology

Karasszon Dénes (2000) orvostörténész az Ideggyógyászati Szemle hasábjain ezt írta: "A belgyógyászat tekintette saját elkülöníthetetlen részének az ideggyógyászatot. E téren Jendrassik Ernő (1858-1921) tevékenysége említendő, aki reflexvizsgálataival, különösen a heredodegeneratív betegségfogalom bevezetésével vívott ki magának nemzetközi tekintélyt, annyira, hogy Lewandowsky 1911-ben megjelent híres kézikönyvében (*Handbuch der Neurologie*) önálló fejezetben foglalhatta össze felfogását az idegrendszer örökletes bántalmairól."

A könyvszerkesztő Max Lewandowsky 1876-ban Berlinben született, apja és nagybátyja orvosok voltak. Berlinben, Halleban és Marburgban tanult, majd 1898-ban 22 éves korában avatták doktorrá. Berlinben Élettanból habilitált 1902-ben, majd klinikus lett a Heidelbergi Pszichiatriai Klinikán Bonhöffer és Nissl mellett. Tanulmányútra Pierre Marie-hoz ment Párisba. Cecile és Oskar Vogt és Bielschowsky voltak a munkatársai. Elismert neurológusként és fízológusként tartották számon, 1909-ben professzorrá nevezték ki. Tudományos érdemeinek köszönhetően Alois Alzheimer vele alapította meg 1910-ben (ekkor 34 éves volt) a *"Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie"*c. újságot, amely több éven keresztül foglalta az idegtudományoknak. 1911-ben szerkesztette és két kötetben kiadta a *"Handbuch der Neurologie"* 1200 oldalas kézikönyvet. A Handbuch-ban korának legjelentősebb idegyógyászai kaptak helyet. Ő maga a gerincvelő bántalmairól irt fejezeteket. A szerzők között 3 magyar: a később Nobel díjas *Bárány Robert*, *Jendrassik Ernő* és *Schaffer Károly*. Lewandowsky 1918-ban halt meg a harctéren szerzett tífusz fertőzésben. Halála után Dr. Kurt Singer (kollégája és barátja) adta ki Lewandowsky 95 oldalas cikkét a háborús sérülteken végzett megfigyeléseiről. (Lewandowsky és Singer, 1919).

Jendrassik az öröklődő betegségeket az idegrendszer elfajulására vezette vissza. A Basedow-kór kiváltó okait is az idegrendszerben kereste. Elsőként alkalmazta a térdreflex kiváltását elősegítő, róla elnevezett műfogást (Jendrassik, 1885). Tanulmányozta a normális és kóros járás biomechanikáját. Ezúton juthatott el a kóros járás és az izomdisztrófiák kutatásához. Leírta az arcideg működését a könnyelválasztásban. Behatóan foglalkozott a hisztéria és a neurasthenia kóroktanával.¹

Jendrassik (1911) állította, hogy az "örökletesség" definíciója össze van zavarva, erre az "öröklött lues"-t hozza föl példának, amely nem az, hanem átadott. Szó szerint: *"Az örökletes betegségeken két formát tudunk elképzelni: mégpedig az un. direkt (a franciák szerint "similaire"), és az indirekt, transformált átörökítést"* (p:323). *Azt gondolhatjuk, hogy a direkt öröklés során az egyik generációtól a másikra ugyanazok a tünetek mennek át, ezzel szemben a transformált öröklés során eltérő degeneráció-formák, vagy konstitutio-anomáliák jelennek meg, sőt exogen betegségek is kialakulnak a leszármazottakban."*

¹ Jendrassik kirándulása a hipnózis kutatásába nem képezi az előadásom tárgyát. A szuggeszciós kísérletek egyértelműen Charcot hatását tükrözik, akivel párizsi tanulmányútján találkozott. Freud és Breuer is ott szorongtak Charcot előadásain, amelyeken kizárólag nők teljesítették a tekintélyes előadó hipnotikus parancsait. Jendrassik az Egyetem Belgyógyászati Klinikáján 1887 és 1892 között hipnotizált, 2 évvel azután, hogy Párisból visszatért (Regöly-Mérei, 1971). Orvostörténeti adat, hogy Jendrassiknak kellemetlenségei támadtak hipnózis kezelés miatt (Lafferton, 2006). Némely kísérlete a hipnotizált személyek szabad akaratának teljes felfüggesztését bizonyították, és mai szemléletünk alapján megütközést kelthetnének (Jendrassik, 1887). A korszellem ábrázolásához szükséges megemlíteni, hogy a XIX.sz. fordulója körül valamennyi prominens magyar idegyógyász (Schaffer (1895), Hőgyes, Korányi) végzett hipnotikus kísérleteket. Jendrassik a neurastheniát is az "idegelemek bizonyos agyvelőterületeken örökletesen kifejlődött fokozott ingerlékenységével" magyarázta. (Bugar-Mészáros, 1979). Meg kell emlékezni hűségese tanítványa, Kollarits Jenő (1918) munkájáról, aki a II. sz. Belgyógyászati Klinikán dolgozott és előadásait mestere nyomán adta ki Davos Platz-ban (Svájc) Kollarits új fogalmakat vezetett be a heredodegeneráció mellett (*"heredoanomalía és heredoamelioratio"*). Előadásaiban a természettudományt a filozófia köntösébe csomagolta, többek között, kifejtette véleményét a gondolkodás kísérőjelenségeiről. Meglepő a James-Lange teória interpretációja, valamint az emberi indítékok szemlélete. Az idézett munkában a 73. oldalon ez olvasható: "...az érzésszínezeten alapuló érzés és affectus egyik legfontosabb irányítója a gondolkodásnak és cselekedetnek".

Tudnunk kell, hogy a XIX. század utolsó harmada a biológiai és élettudományokban az evolúció tanának támogatásával vagy elvetésével telt. Jendrassik is említi, hogy a betegségek eredetének kutatásában: *“... minduntalan felmerül a szerzett tulajdonságok átörökítésének kérdése. ...a szerzett sajátosságok örökölhetőségének ősi szelleme még mindig itt forgolódik az irodalomban, mivel olyan jelentős férfiak, mint Weismann, Hill, és RH Lock kimondták a véleményüket ezen lehetőség ellen.”* Lamarck volt az első, aki az evolúciót a szerzett hasznos tulajdonságok átörökítése révén képzelte el, vele szemben állt Darwin teóriája a fajok változatlanúságáról, melyben azt próbálta bizonyítani, hogy minden állat amely életében hasznos tulajdonságokkal bírt nagyobb eséllyel élt túl. Honnan vette az ötletet Jendrassik, hogy az örökletes idegbetegségekkel foglalkozzon? Talán Párisban írt fiatalkori munkája (Jendrassik és Marie, 1885) indíthatta erre. Abban a dolgozatban egy gyulladáso károsodás miatt agyi hemiatrophiás esetet dolgoztak fel.

A XIX. század végén többen megfogalmazták a nem tiszta etiológiájú betegségekre vonatkozó elképzeléseiket. Sir William Gowers (1845-1915), 1901-ben az örökletes betegségekkel kapcsolatos vitában javasolta az *“abiotrophia”* (életképtelenség) fogalom bevezetését, azokra az esetekre, melyekben *“bizonyos rendszerek vagy szerkezetek életképességének lényeges károsodása áll fenn, és ennek következtében életműködése fokozatosan hanyatlik”* Figyelemreméltó Gowers (1902) sejtése, hogy az *“emberi lét laboratóriumában elromló kémiai folyamatok is”* létrehozhatják ugyanazt a jelenséget. A Huntington choreában a lokalizációtól függő neuronális abiotrophia magyarázná a tünetek sokféleségét. Egy családon belül érintettek tünetei is jelentősen különbözhetnek egymástól: *“Depopulation of the cortical neurones accounts for the mental symptoms, ranging from neuroses to psychoses, and also for the occasional occurrence of fits”*. Hasonló elváltozások viszont amelyek nem a caudatumban, hanem putamenben alakulnak ki, Parkinsonismus típusos tüneteit hozzák létre, *“az ilyen esetek sok kiváló neurológust zavartak össze, akik nem voltak tekintettel a családi anamnesisre”*. Gowers tehetséges festő is volt, festményeit a Royal Academy of Arts állította ki. Tudta, hogy az örökletes idegbajokban a *“fenotipusok”* átfedik egymást, pl. a Friedreich ataxia, atrophia spinalis spastica és peronealis izomatrophia előfordulhatnak egymás mellett. A neurológiai betegségek pathogenesisének kutatói voltak Oscar (1870-1955) és Cecile Vogt. Ők írták le, ma is érvényes alapossággal a basalis ganglionok cyto- és myeloarchitekturáját. A degeneratív betegségek pathogenesisére vonatkozóan bevezették a *„pathoclis”* fogalmát, amely alatt egyes neuronrendszerek szelektív esékenységét értették. A Vogt házaspár 1920-ban a Kaiser-Wilhelm-Institut für Hirnforschung –ban dolgoztak Berlin-Buch-ban. 1924-ben meghívták őket Moszkvába, ahol egy új agykutató intézetben a forradalmárok (köztük Lenin) agyát kellett tanulmányozniuk (Kreutzberg et al, 1992)

Jendrassik (1911) a *“heredodegeneratív”* kórképeket az alábbiak szerint csoportosította:

1. Latens öröklődésű formák, ezekben a szülők látszólag egészségesek, azonban több generációra átviszik a betegséget. Pl.: a látóidegsorvadás, amely csak a hatodik generációban jelent meg újra.
2. A szülők vérrokonsága. Az alábbi betegségek átvitele jellemző: spasticus paralysis, retinitis pigmentosa, süketnémaság, stb.
3. Mindkét oldalról azonos károsodás áll fenn, az öröklődés lehet akár latens-recesszív. Pl.: az albinizmus. Lehet, hogy ez a forma az előzővel átfed.

4. Nemhez kötött formák: az érintett családok nő tagjai egészségesek maradnak, a férfiak megbetegsznek; a beteg férfiak leszármazottai egészségesek maradnak, az egészséges nők hímnemű utódai megbetegsznek (Pl.: Haemofilia, Daltonismus, Hemeralopia, az Opticus heredoatrophia, izomdystrophia? stb). A familiáris periodusos bénulás ennek a "matriarchalis" öröklésmenetnek tiszta példája, amelyben az anya betegségét mindkét nembéli utód örökölheti.

A kémiai örökletes terheltség példái (a diabetes, obesitas, kőképződés, haemophylia, castinuria, alcaptonuria (336. old.). Ugyanitt az exogen betegségek iránti fogékonyságot is öröklés által meghatározottnak tekinti, eljut a "habitus" és a "dispositio" fogalmáig. Egy botanikust (Le Cronier Lancaster) idéz, arról, hogy egyes gabonafélék a rozsdabetegségre egyáltalán nem fogékonyak és ez a tulajdonságuk a Mendel szabályokat követi. A másik példa Chorea minor (Sydenham), amely gyakrabban jelenik meg olyan családokban, melyekben már az anyának is volt ilyen betegsége. Ezekben a kérdésekben Jendrassik – a hiányzó fogalom miatt ki nem mondottan – az immunologia genetikai vonatkozásait érinti.

Jendrassik, az izom-dystrophiák okainak fejtegetése során Erb adatait idézte és Kollarits metszeteit mutatta be. Jól látszik a képeken az izomrostok változó átmérője, sok degenerált erősen csökkent átmérőjű rost között a kötőszöveti sejtek felszaporodtak. A hypertrophiás izomrostokról azt mondta, hogy azok kompenzációként nőttek meg de a primaer izomdystrophiának látszó mikroszkópikus lelet félrevezető tud lenni, Állította, hogy a gerincvelő elülső szarva környékén kell lennie egy trophikus centrumnak, amely, ha elpusztul, akkor az izmok elfogynak. "Somit wäre die Dystrophie eine Trophoneurose (lefordíthatatlan – táplálási neurosis???) der Muskeln".

A dystrophiák közül a Leyden (medenceizmokon kezdődő), és a Landouzy Dejerine (facio-scapulo-humeralis) formák részletes leírásával találkozunk, amellyel szembeállította a spasticus heredodegenerációkat. Véleménye szerint: "Több diagnosztika tévedés után először Strümpelnek sikerült a hereditær spasticus spinalparalysis kórképet felismerni".

A heredodegenerációkra vonatkozó fontos észlelése az "átmeneti formákra" vonatkozik. (Übergangsformen zwischen dystrophischer, spastischer und ataktischer Heredodegenation). Példaként említi a paralysis spinalis spastica társulását beszédzavarral, optikus atrophiával, remegéssel, elbutulással. Ezeknek jó néhány formája a genetika segítségével került más betegségektől elválasztásra.

Jendrassik szerint a Huntington choreában a psychés és mozgatórendszeri tünetek a pathoanatomiai leletekkel jól harmonizálnak. Az irodalmi adatok alapján állítja, hogy a betegség okát a kérgi és kéregalatti területek együttes miliaris eloszlású krónikus encephalitisében találhatjuk meg. Végül azonban feltételezi, hogy mind az ér, mind a gyulladáson elváltozások másodlagosak, és a betegség eredetét a glia veleszületett fejlődészavarában (teratologischen Bildungsfehler der Glia) kell keresni. Ez - ha jelen tudásunkkal összevetjük - meglepő feltételezés, mert megelőzte a glia saját betegségeinek 3 évtizeddel később felállított teóriáját! A nucleus caudatus sejteltelváltozásairól Huntington kórban még nem esik szó. Ezt a magyar szakirodalomban Sántha (1932) írta le 25 évvel később amelyet Schaffer (1938) idéz, nevezetesen, a putamen kissejtjeinek elfogyását, és gliosist, valamint a caudatum fejének atrophiáját. Itt találjuk a myotonia congenitalis és atypusos formáinak valamint az örökletes nystagmus, optikus atrophia és retinitis pigmentosa bőséges leírását. Az örökletes reszketés (hereditær Zittern ma: essentialis tremor) eredetéről nem nyilatkozott. A Tay-Sachs (családi vakságos idiótaság) betegség kórszövetani

elváltozásait Schaffer (1905) dolgozata alapján írta le. A familiáris myoclonia (akkor még Unverricht-betegség) amelyet Lundborg egészített ki egy 1720 és 1803 között élt egyéntől származó 24 beteg adatainak közlésével. Köztük azonban 5 paralysis agitansban is szenvedett, az epilepsziás görcsök, karakterváltozás, elbutulás mellett(?) Mai tudásunk szerint a Progresszív myoclonus epilepszia (*Unverricht-Lundborg betegség*) öröklésmenete autosomalis recessive, a cystatin B gén mutációjával hozzák összefüggésbe (Joensuu T, et al, 2007) amely számos lysosomális katepszint kódol.²

Jendrassik kortársai és a következő tudósgeneráció munkáiban a következő évtizedekben továbbfejlődött az örökletes és degeneratív betegségek felfogása. Schaffer (1924) előtt ismert volt a genotípus és fenotípus fogalma. *“Az átöröklés legszorosabban a csíraplasmához, jelesen ebben feltételezett örökletes egységekhez a génekhez van kötve”*. *“A géneket évtizedeken át a csírasejtek magvához kötöttnek tekintették.... Az újabb vizsgálatok (Winkler, Spemann) mutatták ki, hogy a cytoplasmának az öröklődő tulajdonságok átvitelében sokkal nagyobb szerep jut, semmint azt eddig felvetették....”*- írja Schaffer. Jendrassiknak igazat ad abban, hogy a Mendel féle öröklésmenet gyakran azért nem fedhető fel, mert a betegségek hordozói meghalhatnak a betegség manifesztációja előtt. A recessív öröklés példájául a myoclonus epilepsziát idézi. Ugyancsak recessív öröklésmenetet követ a családi vakságos idiótaság (Tay-Sachs) ehhez Miskolczi tette Schaffer nevét, de a nemzetközi irodalomban nem így citálják. Schaffer genetikai felfogása a systemás betegségektől a különleges tehetségű emberek agyának kutatásáig terjedt. Nézzük előbb a systemás degenerációkat. Schaffer a systemás jellegű csíralemez-származás alapján állapította meg:

1. mindig egy bizonyos vagy néhány bizonyos rendszer betegszik meg: ez a rendszertényező,
2. a rendszerek megbetegedését feltételezi egy fejlődéstani szelvényben lévő idegsejtes központ sejtjeinek előrehaladó elfajulása: ez a szelvénytényező.
3. mindig kizárólag a neuroektodermás elemek (idegsejtek) pusztulnak, a mesodermális eredetű hárttyák és erek elsődleges érintetlensége mellett: ez a csíralemez-elektivitás.

A fenti szabálynak meg kellett jelennie tanítványai munkáiban is. Sántha (1932) az amyotrophiás lateralsclerosisról (ALS) írt dolgozatában 11 szerzőt sorol fel, akik ALS-t közöltek familiáris előfordulással. Egy részükről kiderült, hogy a betegség nem volt bizonyítható. Az említett “szabálytalanságok” (a fenotípusok keveredése) ellenére sokan osztották Schaffer nézetét, hogy az ALS a “*systemabiotrophiák*” csoportjába sorolandó. Sántha kritizálta Leyden, Mingazzini és Oppenheim felfogását, hogy ALS-ben a primaer károsodás a spinalis motoneuronokban kezdődik, és a “pyramispálya” degenerációja másodlagos. Kritizálta van Bogaert felfogását is, mely szerint a pyramisrostozat károsodása transsynapticus jellegű, amelyet az un. funicularis (átkapcsoló neuronok) degenerációja indítana el. Lehoczky, Schaffer, Hechst és Schröder azon a véleményen voltak, hogy az ALS-ben az amyotrophiás és spasticus heredodegeneratio egymás mellett futhatnak és egymástól függetlenül is kialakulhatnak, a kórlefolyás egyes szakaszaiban. Tehát az agykéreg elváltozásai nem secunder hanem primer okai a betegségnek. A konklúziókban az

² Herman Bernhard Lundborg (1868-1943) Svéd orvos volt, Vase-ban született. Az életrajzírói megemlítik, hogy radikális rasszista felfogása és csatlakozása a náci ideológiához elhomályosítják érdemeit a medicinában. Lundborg, kétségtelenül, a rassz hygienia szószólójaként az aktív eugénika híve volt

alapszabályok visszatértek: Az endogen rendszeres betegségekben a a) *systemaválasztás*, (izolált kétoldali mozgatórendszeri károsodás) 2. a *segmentválasztás* (a betegség indulásakor ezen rendszeren belül valamely segmentumra kiterjedés), 3. a *csíralemez elektivitás* – a gyulladáshoz kapcsolódó jelenségek hányoznak és csak az ektodermális származékú betegek.

1951-ig, a DNS szerkezetének leírásáig Wattson és Crick fellépéséig nem lehetett jellemezni a genotípus és fenotípus viszonyát a genetikailag meghatározott degeneratív betegségekben. A Mendeli öröklődés szabályait a betegségek többsége nem követte. A Jendrassik által elemzett és később Schaffer által kutatott betegségek példáján mutatom be a témakörben elért haladást, amely egyértelműen a genetika ismeretanyagának köszönhető.

Mennyivel tudunk többet ma a genetikai ismereteink birtokában az ALS-ről?

Az esetek 90%-a genetikailag nem jellemezhető. 5-10 %-ban mutatható ki familiaritás. Ezekben mutációt találtak a Cu/Zn superoxid dismutase génen (SOD1) az esetek 20%-ában. A TAR DNA-kötő protein gén (TDP43) és a FUS mutációja a familiáris esetek mindössze 4-5 %-ban mutatható ki. Összességében a specifikus gének mutációját a familiáris esetek 30%-ában találják. Ezzel szemben a sporadikus esetek mind etiológiája mint patogenezise ismeretlen és megismerésük több mint 120 éve várat magára.

A Friedreich ataxia autosomális recessív öröklésű betegség, genetikai szempontból a trinucleotid repeat csoportba tartozik, a spinocerebellaris rendszer a hátsókötel és a corticospinalis pálya degenerációja alakul ki. Vezető tünetei: járási ataxia, vajúrt láb, dysarthriás beszéd, kyphoscoliosis, fejtremor, cardiomyopathia, polyneuropathia. Legtöbb formájában a 9. génen alakul ki mutáció a q13 band (sávban) amely a *frataxin mitochondriális proteint kódolja*. A betegségnek oly sok variációját ismerték fel, hogy most már spinocerebellaris ataxiákról beszélünk. Egyik – leggyakoribb formáját pl. a SCA1 génben (6p23) lévő kóros CAG-trinukleotid-ismétlődések felszaporodása okozza. A normális allélok 6–44 CAG ismétlődést, míg a kóros allélok 39–81 CAG ismétlődést tartalmaznak (Klivényi és mtsai, 2004). A kórképek súlyossága a GAA repeatek számától függ. Az olivo-ponto-cerebellaris atrophia (OPCA) is igen nagyra nőtt betegségcsoport, amelyben sporadikus és örökletes formák is vannak, az utóbbiban mind az autosomális domináns, mind a recessív, mind az X-hez kötött öröklésű formák találkoznak. Az autosomális domináns OPCA átfedi az autosomális domináns spinocerebellaris atrophia (SCAs) and autosomális domináns kisagyi atrophia (ADCAs). A sporadikusan előforduló OPCA néhány esetben társulhat multisystemás atrophia (MSA), amelyhez tartozó három fenotípus azonos neuropathológiai jellegzetességét – az oligodendroglia zárványokat - melynek mindhárom fenotípusában megjelennek Papp és Lantos (1994) írták le. Az MSA a synucleinopathiákhoz sorolandó úgy mint a Parkinson betegség.

A demenciákkal társuló systemás degenerációk számos fenotípusát sikerült genetikai vizsgálatok segítségével elkülöníteni. Pl. a *frontotemporalis dementia* (FTD) társulhat amyotrophiás lateralsclerosissal. A FTD 60%-a autosomális domináns öröklésű. A betegségre jellemző személyiség- és magatartásváltozás valamint csökkent beszéd-készség mellett gyakran észlelhető Parkinson-szindróma amihez izomatrophia és fasciculatio társul. A betegek memóriája viszonylag megtartott, zavarai csak a betegség későbbi szakaszában válnak nyilvánvalóvá. A frontális és a temporalis lebenyek sorvadnak. A FTD az AK-tól azon az alapon különíthető el, hogy az előbbiben a memória és az orientáció hosszabb ideig megmarad. A PSP-től abban tér el, hogy a betegeknek nincs vertikális tekintésbénulásuk.

Az autosomalis dominans FTD-ben öt génen találtak elváltozást.(1). MAPT gén a 17-es kromoszómán amely a tau-fehérjét állítja elő, (2). GRN gén szintén a 17-es kromoszómán, amely progranulin proteint csinál, (3). TARDBP gén az 1 kromoszómán amely trans-active response 43 kD mólsúlyú DNA-binding proteint állít elő, (4) a 9 kromoszómán VCP gén, amely valosint tartalmazó fehérjét kódol, (5) a 3 kromoszómán lévő CHMP2B gén, amely multivesicularis fehérjét expresszál.

A FTD génje a 17-es kromoszóma p21-22 locusának 2–4 centi Morgan területében van, ahol a tau gén is található. A tau génen eddig sok családban legalább 8-féle mutációt azonosítottak. A betegség klinikai és neuropatológiai leleteinek változatossága ellenére a legtöbb betegnél megtalálható a frontotemporalis tünetegyüttes és a nyugalmi tremor nélküli rigor, ezért kapta a kórkép a “17. kromoszómához kötött frontotemporalis dementia és parkinsonismus” (FTDP-17) elnevezést. Az ideg- és gliasejteknél a két nehezebb kóros tau variáns (64 és 69 kD) szaporodik fel argyrophil cytoplasmazárványok formájában. A FTDP-17 tehát a taupathiákhoz sorolható önálló betegség. A FTDP-17-et a tau zárványok cellularis és regionális eloszlása, valamint biokémiai és ultrastrukturális jellegzetességei alapján lehet elkülöníteni a többi taupathiától, um.: AK, Pick-betegség, progressiv supranuclearis bénulás (PSP), corticobasalis degeneration (CBD). A FTDP-17-ben hiányzik az AK-ra jellemző béta-amyloid, azaz nincsenek senilis plakkok, és csak néhány esetben találtak nagyobb számban NFT-t. Azonban tudni kell, hogy nem a kóros fehérje okozza a betegséget, hanem csak jelzi, hogy a fehérjék kódolásának bonyolult folyamatában zavar állt be.

A celluláris és molekuláris tau patológia a CBD-t és a PSP-t sok tekintetben a FTDP-17-hez teszik hasonlónak. FTDP-17-ben szenvedő családtagoknál a tau gén 10-es exonján lévő azonos mutáció ellenére az egyes családtagoknál különböző klinikai szindrómát figyeltek meg, tehát azonos genotípus eltérő klinikopatológiai fenotípust eredményezett. Az egyik családban a Pro301Ser missense mutáció mellett az egyik családtag fenotípusa FTDP-17-nek felelt meg, míg a másik családtagé CBD-nak. Egy másik családban a tau gén exon 10-en lévő Pro301Leu missense mutációja mellett az egyik családtagnál FTDP-17-nek, a család másik tagjánál PSP-nak megfelelő klinikopatológiai fenotípus alakult ki.

Taupathiáknak hívjuk a neurodegeneratív betegségek egy csoportját, amelyekben a gliában és a neuronokban hyperfoszforillált tau proteinnal álló filamentumok találhatók. Ide soroljuk a következő kórképeket: amyotrophiás laterális sclerosis/parkinsonismus-dementia complex (ALS-FTDP), argyrophilic grain dementia, 17-es kromoszómához kötött frontotemporalis dementia parkinsonismussal (FTDP-17), corticobasalis degeneráció (CBD), Pick disease, progressiv supranuclearis bénulás (PSP), progressiv subcortical gliosis (PSG). A felsoroltakon kívül a taupathiákhoz sorolnak még számos betegséget, amelyekben neurofibrillaris filamentumok és tau-fehérje aggregátumok mutathatók ki pl. a sporadikus és /familiaris Alzheimer betegség (AD), Down szindróma, Gerstmann-Straussler-Scheinker betegség, Hallervorden-Spatz betegség, inclusion body myositis, MSA, subacut sclerotizáló panencephalitis, progressiv subcorticalis gliosis

Az izomdisztrófiák hátterében minden évben újabb mutációk derülnek ki, és a klinikai tünetek alapján történő besorolásuk helyett a genetikai defektust veszik figyelembe a kórképek osztályozásában. A végtagövi (LGMD) izomdisztrófiák csoportja heterogén. Négy gén és két génlocus defektusa derült ki az autoszomális domináns öröklésű variánsokban az autoszomális recesszív öröklésű változatokban pedig tíz gén defektusát közölték. A

recesszív betegségekben például a kalpain-3 és a diszferlin proteinek hiánya mutatható ki. Az LGMD disztrófiák 30-40%-ában azonban a gén-defectus ismeretlen (Horváth, 2005).

A paralysis spinalis spastica típusos formájában a Spastin-gén mutációját találják, a 2. Kromoszoma hosszú karján. A paraplegin gén mutációja autosomalis-recesszív módon örökölhető. Az X kromoszomán két génen írtak le mutációt. Az L1-CAM sejtadhesio-molekula mutációja csontvázdeformitásokhoz és mentális retardációhoz vezet. Az örökletes perifériás neuropathiák kiterjedt betegségcsoport, amelyhez számos degeneratív betegség társulhat. A hereditár motoros és sensoros neuropathiák (HMSN) egyes típusaiban gazdag tüneti variációkat írtak le, a vezető tünetekhez társulhat: spasticus papraparesis, opticus atrophia, retinitis pigmentosa stb.

Jendrassik nem sokat, de sok érdekeset írt, és szuggesztív előadásaival, közleményeivel serkentette az általa elnevezett heredo-degeneratív betegségek kutatását. Ha az ő korában az inakt faktort tekintették volna a tudományosság és eredetiség mértékének, akkor Jendrassik manapság még a róla elnevezett érdemét sem nyerte volna el. Írásaiból és a kortársai visszaemlékezéseiből kiviláglik Jendrassik okossága, ötletgazdagsága, esztétikai érzéke, gondolkodásának és szakmai működésének meggyőző eleganciája. Schaffer (1924) egyszerűen átvette Jendrassik nevezékét. Jendrassik korától számítva, a degeneratív idegrendszeri betegségek szövettani háttérének tisztázásához 50 év kellett. Az etiológiai vizsgálatok azonban csak az elmúlt 30 évben, a genetika térhódításával, hoztak sikereket. Ennek ellenére számos gyógyíthatatlan betegségnek (dementiák, ALS, örökletes perifériás idegbetegségek, a mozgás-szabályozás betegségei, az örökletes és sporadikus izomdystrophiák és neurogén atrophia, stb.) sem a patomechanizmusát, sem az etiológiáját nem ismerjük. Mivel az említett kórképek genetikai meghatározottsága sok esetben bizonytalan, megkezdődött a részletekbe és a mélybe hatolás, melynek célja a molekuláris mechanizmusok tisztázása (Oláh, 2015). Jendrassik "diszpozíció" elméletére talán az immunológia eredményei adnak egyszer választ. A genetika és az immunológia újabb adatainak fényében a "degeneratív" nevezett betegségek nomenklaturája bizonyára megváltozik. A több, mint 100 éves elnevezés a degenerációt az "involúció" biológiai folyamatok szinonímájaként használta. Valójában a Jendrassik féle heredo-degeneratio-ból a "heredo" (öröklés) fejezi ki jobban a születéstől kezdve kódolt betegségek lényegét, függetlenül attól, hogy azok melyik életkorban alakulnak ki, de a magyarázatok bizonyára nem állnak meg a genetika határain (Tóth, Raskó, 2015).

IRODALOM

- BUGÁR-MÉSZÁROS Károly: Jendrassik Ernő. Orvosi Hetilap 120. 1979. 46. 2814-2819.
- GOWERS WR. A lecture on abiotrophy. Lancet 1902; 1: 1003-1007
- HORVÁTH Rita et al.: Végtagövi izomdisztrófiát okozó kalpaindefektus egy magyar családban Clin. Neurosci/Idegy Szle 2005;58(1-2):52-58.
- JENDRASSIK E. Die hereditären Krankheiten. In: Lewandowsky M (szerk): Handbuch der Neurologie. vol. 2. Springer, Berlin, 1911: 321-445.
- JENDRASSIK E.: A hysteriás suggerálhatóságról" Orvosi Hetilap 42 (1892): 508-10; 43 (1892): 523-25; 44 (1892): 537-39; 45 (1892): 551-53, esp. 538
- JENDRASSIK E.: A suggestióról. Orvosi Hetilap, 1888; 23: 746-49, 781-85, és "Hypnoticus suggestio," 140-142

- JENDRASSIK E.: Eszmecsere a hypnosis felett. Orvosi Hetilap 19 (1892): 228-29, 20 (1892): 254-60, and Gyógyászat 21 (1892): 250-53; 22 (1892): 263-65
- JENDRASSIK E.: Hypnoticus suggestio kísérletek. Gyógyászat, (1887): 140-42
- JENDRASSIK E.: Zur Untersuchungsmethode des Kniephenomens. Neur. Zbl. 1885; 4: 412-415.
- JOENSUU T, et al.: Cystatin B: mutation detection, alternative splicing and expression in progressive myoclonus epilepsy of Unverricht-Lundborg type (EPM1) patients. Eur J Hum Genet. 2007; 15(2):185-193. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201723>
- KARASSZON D.: A neurológia kezdetei Magyarországon. Ideggy. Szle. 2000; 53: 204-206.
- KLIVÉNYI P, Horváth Z, Vécsei L.: Clinical features and molecular diagnosis of spinocerebellar ataxia. Clin Neurosci/Ideggy Szle 2004;57(1-2):11-22.
- KOLLARITS Jenő: Jellem és Idegesség. Magyar Orvosi Könyvkiadó Társulat, Budapest, 1918.
- KREUTZBERG GW, Klatzo I, Kleihues P.: Oskar and Cécile Vogt, Lenin's brain and the bumble-bees of the Black Forest. Brain Pathol. 1992; 2/4: 363-371.
- LAFFERTON E.: Death by hypnosis: an 1894 Hungarian case and its European reverberations. Endeavour Vol. 30 No. 2 June 2006 <http://dx.doi.org/10.1016/j.endeavour.2006.04.005>
- LUNDBORG HB.: Die progressive Myoklonus-Epilepsie (Unverricht's Myoklonie). Uppsala, 1903.
- OLÁH É.: Klinikai Genetika, Medicina Budapest, 2015.
- PAPP MI.: Klinikomorfológiai korreláció a leggyakoribb demenciákban. Ideggy. Szle. 1994; 47: 380-394.
- REGÖLY-MÉREI Gyula: Jendrassik Ernő helye a belorvostan hazai történelmében Orvosi Hetilap 112. 1971. 50. 3017-3019.
- SÁNTHA K.: Über die endogen-systematische Natur der amyotrophischen Lateralsclerose (Charcotsche Krankheit) 1932; Archiv f. Psychiat. 97: 141-184. <http://dx.doi.org/10.1007/bf01815539>
- SCHAFFER K, MISKOLCZY D.: Histopathologie des neurons. Eggenbergersche Buchhandlung Karl Rényi, Budapest, 1938. pp: 91-93.
- SCHAFFER K.: A hypnotismus élettani, gyógytani és törvényszéki szempontból. Budapest, 1895, 17-36
- SCHAFFER K.: Átöröklés és idegrendszer. Orvosi Hetilap 1924; 43: 734-741.
- SCHAFFER K.: Zur Pathogenese der Tay-Sacsschen amaurotischen Idiotie. Neurol. Zentralbl. 1910; 9/10.
- TÓTH S, Raskó I.: Epigenetikai változások. In: Oláh É (szerk): Klinikai Genetika, Medicina Budapest, 2015 pp.: 111-123.

A szöveges változathoz felhasznált saját források: Szirmai I.: Jendrassik idegfiziológiája In: Szirmai: Ars Neurologiae. Medicina Budapest, 2014, pp: 333-338. ; Szirmai I, Környey E, Siska É, Bodosi M, Guseo A.: Az idegtudományok oktatása, képzése, továbbképzés. In: Bodosi M, Környey E, Szirmai I (szerk): A Műhely. Tanítványok a Környey iskoláról. Medicina Bp. 2015. Pp: 53-79. ; Bitter I, Huszár Ilona, Szirmai I (szerk.): A Balassa utcai klinikák 100 éve. Budapest, Semmelweis Kiadó és Multimédia Stúdió, 2008.