

## Otępienie a ciało migdałowate

*Dementia and the amygdaloid body*

JERZY DZIEWIĄTKOWSKI<sup>1</sup>, JANUSZ MORYŚ<sup>1</sup>, BARBARA BILLEWICZ-BOBEK<sup>2</sup>,  
PRZEMYSŁAW KOWIAŃSKI<sup>1</sup>

Z:1. Zakładu Anatomii i Neurobiologii AM w Gdańsku

2. Instytutu Radiologii i Radioterapii AM w Gdańsku

**STRESZCZENIE.** W końcowym etapie choroby Alzheimera średnia objętość ciała migdałowatego jest o około 56% mniejsza niż w przypadkach kontrolnych. Całkowita liczba neuronów w ciele migdałowatym w przypadkach kontrolnych wynosi średnio około 4 mln, podczas gdy w chorobie Alzheimera zmniejsza się do 1,2 mln (o 70%). Nawet w końcowym etapie tej choroby neurony cały czas podlegają procesom zwyrodnieniowym - średnio 65% neuronów wykazuje patologię neurofibrilarną. W grupie kontrolnej jedynie około 2% neuronów posiada kłębki neurofibrylarne. Ubytek neuronalny oraz nasilona patologia neurofibrilarna powodują, że w końcowym etapie choroby całkowita liczba neuronów nie zmienionych patologicznie zmniejsza się do około 460 tysięcy, a strukturami, w których ich liczba jest najmniejsza, są: jądro korowe, jądro podstawne dodatkowe oraz pole przejściowe korowo-migdałowe.

**SUMMARY.** In the terminal stage of Alzheimer's disease the average volume of the amygdaloid body is by about 56% smaller than that in control cases. The total number of neurons in the amygdaloid body amounts to about 4 million, while in patients with Alzheimer's disease it is decreased to about 1,2 million (by 70%). Even in the terminal stage of the disease degenerating processes in nerve cells are continuing - on the average 65% of neurons indicate neurofibrillary pathology, while in the control group only in about 2% of neurons neurofibrillary tangles are found. Due to both neuronal loss and marked neurofibrillary pathology in the terminal stage of the disease the total number of neurons showing no pathological alterations decreases to about 460 thousand. Such neurons are relatively the least numerous in the following structures: the cortical nucleus, the additional basal nucleus, and the transitory cortical-amygdaloid field.

**Słowa kluczowe:** ciało migdałowate / choroba Alzheimera / morfometria

**Key words:** amygdaloid body / Alzheimer's disease / morphometry

Ciało migdałowate jest głównym podkorowym ośrodkiem układu limbicznego. Położone jest ono w płacie skroniowym, wypuklając się od przodu i przyśrodkowo do rogu dolnej komory bocznej. Zastosowanie magnetycznego rezonansu jądrowego oraz pozytronowej tomografii (PET) do badań ciała migdałowatego wymaga użycia wyraźnego i powtarzalnego podziału tej struktury. Podział taki powinien umożliwić korelację stwierdzonych objawów klinicznych z badaniami przyżyciowymi oraz neuropatologicznymi. Kryteria takiego

podziału spełnia schemat zaproponowany przez Johnston [12], Gurdjian [9] i Humphrey [11]. Podzielili oni ciało migdałowate na filogenetycznie starszą część korowo-przyśrodkową i filogenetycznie młodszą część podstawno-boczną. Do części korowo-przyśrodkowej zaliczono: jądro korowe, jądro środkowe oraz jądro przyśrodkowe. Część podstawno-boczną tworzą: jądro boczne, jądro podstawno-boczne i jądro podstawno-przyśrodkowe.

Przeprowadzone badania anatomiczne i fizjologiczne wykazały istotną rolę ciała mig-

dałowatego w procesach związanych z pamięcią [5,7,14,18,20,21,23,25,29,30]. Przypuszcza się, że część korowo-przyśrodkowa ciała migdałowatego stanowi swoistą bramkę wejściową w przekazywaniu informacji do zespołu podstawno-bocznego. Zespół ten z kolei łączy się ze strukturami związanymi z pamięcią.

Powyższe spostrzeżenia znajdują odzwierciedlenie w nasileniu zmian patologicznych w ciele migdałowatym w chorobach zwyrodnieniowych mózgu takich jak: choroba Alzheimera, Picka, płasawica Huntingtona czy zespół Downa. Najbardziej złożony przebieg zmian patologicznych występuje w ciele migdałowatym w chorobie Alzheimera, w której zaburzenia pamięci początkowo następczej, a następnie wstecznej, stanowią dominujący objaw [17].

Dla zrozumienia znaczenia uszkodzenia ciała migdałowatego w powstawaniu objawów choroby Alzheimera, konieczne wydaje się zestawienie obserwacji klinicznych z badaniem neuropatologicznym opartym na dokładnej analizie morfometrycznej. Niektóre bowiem z badanych parametrów morfometrycznych (np. objętość) wykorzystywane są w badaniach przyżyciowych (CT, MRI), inne (ilościowe badania obecności płytek starczych, czy kłębków neurofibrylarnych) długo jeszcze nie będą dostępne badaniu przyżyciowemu.

Objętość ciała migdałowatego u pacjentów bez objawów ołepienia wynosi około 1326 mm<sup>3</sup> [6]. Wartość ta odpowiada wynikom uzyskiwanym przez innych badaczy zarówno w badaniach neuropatologicznych [26], jak i przyżyciowych [4]. W zaawansowanej postaci choroby Alzheimera ulega ona zmniejszeniu o około 56% [6]. Jest to zgodne z obserwacjami innych autorów wskazującymi na 53% [19] lub 55% zmniejszenie objętości ciała migdałowatego [26]. Inni badacze, posługując się miarą pola przekroju ciała migdałowatego, wykazują zmniejszenie jego średniej wartości o około 35% [1], a w niektórych przypadkach - nawet do 60% [15]. Obserwacje pośmiertne potwierdzają badania przyżyciowe, które wy-

kazują występowanie zaniku ciała migdałowatego o różnym stopniu zaawansowania choroby Alzheimera. U osobników ze średnim stopniem zaawansowania tej choroby stwierdzono zmniejszenie objętości ciała migdałowatego w porównaniu do grupy kontrolnej, aczkolwiek nie osiągnięto statystycznej istotności [13]. Inni autorzy opierając się na kryteriach prawdopodobnego występowania choroby Alzheimera zaobserwowali statystycznie istotne zmniejszenie objętości ciała migdałowatego w porównaniu do grupy kontrolnej o około 33% [4].

Obecność kłębków neurofibrylarnych oraz płytek starczych w ciele migdałowatym w chorobie Alzheimera stwierdzano począwszy od lat trzydziestych naszego stulecia [2,8]. Jednak dopiero ostatnie lata pozwoliły na ilościową ocenę [1,24,28]. Powszechnie używanym parametrem opisującym stopień zaawansowania tych zmian jest ich gęstość. Parametr ten odzwierciedla jednak jedynie aktualny stan zmian zwyrodnieniowych. Jego wadą jest to, iż nie opisuje faktycznego stanu struktury, która może znajdować się pod wpływem czynnika patologicznego już od wielu lat, a ponadto, nie bierze pod uwagę jej narastającego zaniku. Jedynym parametrem morfometrycznym spełniającym wyżej wymienione warunki jest całkowita liczba neuronów, która u osobników bez objawów ołepienia wynosi około 4,2 mln, podczas gdy w końcowym etapie choroby Alzheimera zmniejsza się do 1,1 mln [6].

We wszystkich mózgach pochodzących od pacjentów z chorobą Alzheimera stwierdza się obecność kłębków neurofibrylarnych w neuronach ciała migdałowatego. Liczba patologicznie zmienionych neuronów w grupie bez objawów ołepienia wynosi około 100 000 [6]. Dane z piśmiennictwa potwierdzają występowanie kłębków neurofibrylarnych w ciele migdałowatym w przypadkach kontrolnych u pacjentów w wieku nawet od 55 do 64 lat, a więc znacznie młodszych od badanych przez nas [15]. W końcowym etapie choroby Alzheimera całkowita liczba neuronów z kłębkami

neurofibrylarnymi jest jedynie około 8 razy większa od wartości występującej w przypadkach bez otępienia. Jednakże zmiany neurofibrylarne w przypadkach kontrolnych obejmują jedynie 2% neuronów, podczas gdy w przypadkach alzheimerowskich wskaźnik ten jest ponad 30 razy większy [6]. W końcowym etapie choroby Alzheimera nie obserwuje się różnic między stopniem nasilenia zmian patologicznych w zespole podstawno-bocznym oraz korowo-przyśrodkowym ciała migdałowatego. Potwierdza to zarówno jednakowy zanik wynoszący około 56%, jak i ubytek neuronów sięgający 70%. Dane z piśmiennictwa wskazują jednak na selektywne zajęcie poszczególnych jąder ciała migdałowatego we wczesnych stadiach tej choroby [3,10,16]. Zespół korowo-przyśrodkowy jest zwykle bardziej dotknięty patologią alzheimerowską, a w szczególności występowaniem płytek starczych, niż zespół podstawno-boczny. W prowadzonych przez naszą pracownię badaniach zauważono występowanie dużych różnic w nasileniu zmian patologicznych w odniesieniu do poszczególnych jąder [6]. Obserwowane przez nas największe nasilenie zmian patologicznych w jądrach: korowym, podstawnym przyśrodkowym i podstawnym bocznym w końcowym etapie choroby jest zgodne z danymi pochodzącymi z piśmiennictwa [1,22,24]. Ponadto większa gęstość występowania kłębków neurofibrylarnych w jądrze korowym, podstawnym przyśrodkowym oraz przyśrodkowym, w porównaniu do występującej w innych jądrach, może być konsekwencją wcześniejszego rozpoczęcia w nich procesu patologicznego [15]. W jądrze korowym oraz zespole podstawno-bocznym występuje największy ubytek neuronalny, co należy wiązać z czasem trwania procesu patologicznego. W następstwie trwającej kilkanaście lat choroby Alzheimera - w końcowym jej etapie pozostaje w ciele migdałowatym jedynie 11% niezmienionych patologicznie neuronów [6]. Z pozostałych 89% - znaczna część zginęła, a reszta obciążona jest nieodwracalną patologią neurofibrylarną.

## PIŚMIENNICTWO

1. Brady D.R., Mufson E.J.: Amygdaloid pathology in Alzheimer's disease: qualitative and quantitative analysis. *Dementia* 1990, 1, 5.
2. Brockhaus H.: Zur normalen und pathologischen Anatomie des Mandelkerngebietes. *J. Psychol. Neurol.* 1938, 49, 1.
3. Corsellis J.: The limbic areas in Alzheimer's disease and in other conditions associated with dementia. W: Wolstenholme G.E.W., O'Connor M. (red.): *Alzheimer's disease and related conditions. A Ciba Foundation Symposium.* J & Churchill, London 1970, 37.
4. Cuenod C.A., Denys A., Michot J.L., Jehenson P., Forette F., Kaplan D., Syrota A., Boller F.: Amygdala atrophy in Alzheimer's disease. An in vivo magnetic resonance imaging study. *Arch. Neurol.* 1993, 50, 941.
5. Dickson C.T., Vanderwolf C.H.: Animal models of human amnesia and dementia: hippocampal and amygdala ablation compared with serotonergic and cholinergic blockade in the rat. *Behav. Brain Res.* 1990, 41, 215.
6. Dziewiatkowski J., Wegiel J., Bobinski M., de Leon M.J., Miller D.C., Wisniewski H.M.: 3D-reconstruction and morphometry of the amygdala in Alzheimer disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1993, 52, 302.
7. Gabrieli J.D., Cohen N.J., Corkin S.: The impaired learning of semantic knowledge following bilateral medial temporal-lobe resection. *Brain Cogn.* 1988, 7, 157.
8. Grunthal E.: Zur Hirnpathologischen Analyse der Alzheimerschen Krankheit. *Psychiatr. Neurol. Wochenschr.* 1928, 36, 401.
9. Gurdjian E.S.: The corpus striatum of the rat. *J. Comp. Neurol.* 1928, 45, 249.
10. Hooper M.W., Vogel F.S.: The limbic system in Alzheimer's disease. *Am. J. Pathol.* 1976, 85, 1.
11. Humphrey T.: The telencephalon of the bat. I. The non-cortical nuclear masses and certain pertinent fiber connections. *J. Comp. Neurol.* 1936, 65, 603.
12. Johnston J.B.: Further contributions to the study of the evolution of the forebrain. *J. Comp. Neurol.* 1923, 35, 337.
13. Killiany R.J., Moss M.B., Albert M.S., Sandor T., Tieman J., Jolesz F.: Temporal lobe regions on magnetic resonance imaging identify patients with early Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.* 1993, 50, 949.
14. Louilot A., Taghzouti K., Simon H., Le Moal M.: Limbic system, basal ganglia, and dopaminergic neurons. Executive and regulatory neurons and their role in the organization of behavior. *Brain Behav. Evol.* 1989, 33, 157.
15. Mann D.M.A.: The neuropathology of the amygdala in ageing and in dementia. W: Aggleton J.P. (red.): *The Amygdala: Neurobiological aspects of emotion, memory and mental dysfunction.* Wiley-Liss, Inc., 1992, 575.
16. Mann D.M.A., Marcyniuk B., Yates P.O., Neary D., Snowden J.S.: The progression of the pathological changes of Alzheimer's disease in frontal and tempo-

- ral neocortex examined both at biopsy and at autopsy. Neuropathol. Appl. Neurobiol. 1988, 14, 177.
17. Matsuzawa T., Meguro K., Ueda M., Matsui H.: Dementia syndrome and the onset of mind. Sci. Rep. Res. Inst. Tohoku Univ. /Med./ 1988, 35, 29.
  18. McDonald R.J., White N.M.: A triple dissociation of memory systems - hippocampus, amygdala, and dorsal striatum. Behav. Neurosci. 1993, 107, 3.
  19. Najlerahim A., Bowen D.M.: Regional weight loss of the cerebral cortex and some subcortical nuclei in senile dementia of the Alzheimer type. Acta Neuropathol. 1988, 75, 509.
  20. Peinado-Manzano M.A.: Amygdala, hippocampus and associative memory in rats. Behav. Brain Res. 1994, 61, 175.
  21. Rainnie D.G., Asprodini E.K., Shinnick-Gallagher P.: Intracellular recordings from morphologically identified neurons of the basolateral amygdala. J. Neurophysiol. 1993, 69, 1350.
  22. Rasool C.G., Svendsen C.N., Selkoe D.J.: Neurofibrillary degeneration of the cholinergic and non-cholinergic neurons of the basal forebrain in Alzheimer's disease. Ann. Neurol. 1986, 20, 482.
  23. Riekkinen P. Jr., Sirviö J., Riekkinen P.: Similar memory impairments found in medial septal-vertical diagonal band of Broca and nucleus basalis lesioned rats: are memory defects induced by nucleus basalis lesions related to the degree of non-specific subcortical cell loss? Behav. Brain. Res. 1990, 37, 81.
  24. Saper C.B., German D.C., White C.L.: Neuronal pathology in the nucleus basalis and associated cell groups in senile dementia of Alzheimer type: Possible role in cell loss. Neurology 1985, 35, 1089.
  25. Sarter M., Markowitsch H.J.: The amygdala's role in human mnemonic processing. Cortex 1985, 21, 7.
  26. Scott S.A., DeKosky S.T., Scheff S.W.: Volumetric atrophy of the amygdala in Alzheimer's disease: Quantitative serial reconstruction. Neurology 1991, 41, 351.
  27. Sims K.S., Williams R.S.: The human amygdaloid complex: A cytologic and histochemical atlas using Nissl, myelin, acetylcholinesterase and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate diaphorase staining. Neurosci. 1990, 36, 449.
  28. Unger J.W., McNeill T.H., Lapham L.L., Hamill R.W.: Neuropeptides and neuropathology in the amygdala in Alzheimer's disease: A relationship between somatostatin, neuropeptide Y and subregional distribution of neuritic plaques. Brain Res. 1988, 452, 293.
  29. Zola-Morgan S., Squire L.R., Amaral D.G.: Lesions of the amygdala that spare adjacent cortical regions do not impair memory or exacerbate the impairment following lesions of the hippocampal formation. J. Neurosci. 1989, 9, 1922.
  30. Zola-Morgan S., Squire L.R., Amaral D.G., Suzuki W.A.: Lesions of perirhinal and parahippocampal cortex that spare the amygdala and hippocampal formation produce severe memory impairment. J. Neurosci. 1989, 9, 4355.

*Adres: Dr Jerzy Dziewiątkowski, Zakład Anatomii i Neurobiologii AM, ul. Dębinki 1, 80-211 Gdańsk.*