

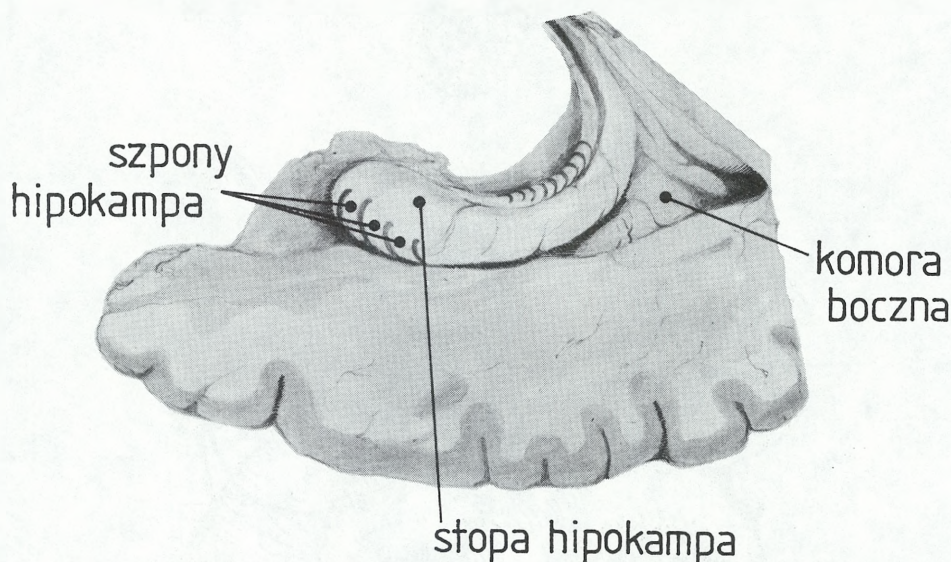
OLGIERD NARKIEWICZ, JANUSZ MORYŚ

Katedra i Zakład Anatomii,
Akademia Medyczna w Gdańsku

HIPOKAMP A ZABURZENIA PAMIĘCI W CHOROBIE ALZHEIMERA I STARZENIU

BUDOWA HIPOKAMPA I STRUKTUR SĄSIEDNICH

Hipokamp jest częścią mózgowia, która ze względu na charakterystyczny kształt wzbudzała od dawna zainteresowanie anatomów. Najlepiej jest on widoczny od strony komory bocznej, gdzie tworzy sierpowaty wał wpuklony do światła jej rogu dolnego (rys. 1). Zakreśla przy tym łuk, zwrócony wypukłością w stronę

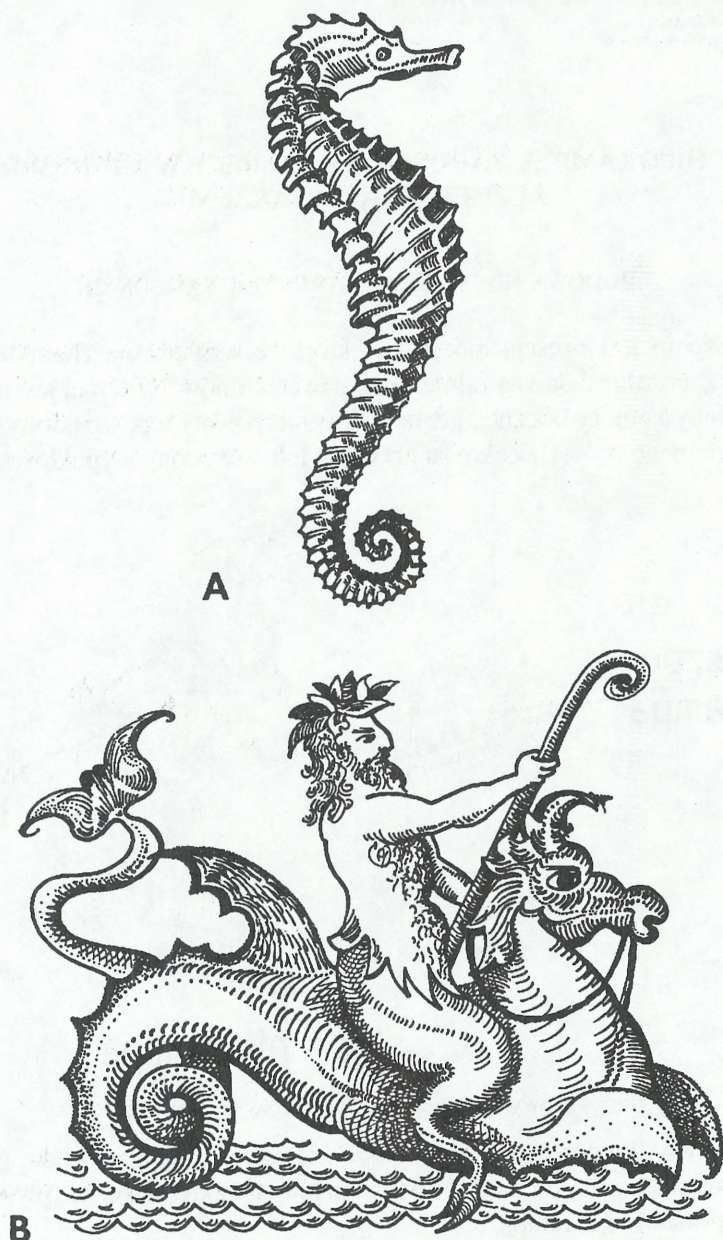


Rys. 1. Lewy hipokamp, widok od strony komory bocznej.

przyśrodkową i ku przodowi. Największą szerokość osiąga z przodu, gdzie jako stopa hipokampa posiada na swej powierzchni charakterystyczne, płytkie wręby zwane szponami hipokampa.

Określenie hipokamp (*hippocampus*) pojawiło się w 1587 roku u Arancjusza. Trudno jest dziś się wypowiedzieć, czy chodziło tu o podobieństwo do ryby

zwanej hipokampem (pławikonik, konik morski), która była już znana w XVII wieku, o czym świadczy rycina zamieszczona w pracy G e s n e r a z 1558 roku (rys. 2A), czy też o podobieństwie do jakiegoś mitycznego zwierzęcia. V e s l i n g (1647) porównywał hipokampa do przedziwnego zwierzęcia, składającego się w połowie z konia, a w połowie z ryby, na którym miał jeździć Neptun (rys. 2B;



Rys. 2. A — Hipokamp (pławikonik) według Gesnera (1558). B — Hipokamp jako koń Neptuna według Veslinga (1647).

cyt. za L e w i s e m, 1923). Charakterystyczna budowa hipokampa stale pobudzała fantazję badaczy. Porównywano go między innymi do bestii, pary delfinów lub nawet do jedwabnika (*bombycinus*), co później uległo zresztą zapomnieniu. Pierwszy rysunek anatomiczny, na którym przedstawiono budowę hipokampa znajdujemy w pracy D u v e r n o i z 1735 roku.

Nazwa stopa hipokampa pojawiła się w XVIII wieku. Została ona zaczerpnięta z porównania hipokampa do zwierzęcia, które według mitologii ciągnęło rydwan Posejдона. Tylna część tego zwierzęcia przypominała rybę, podczas gdy część przednia posiadać miała dwie uniesione i zagięte kończyny przednie. Im właśnie ma odpowiadać hipokamp widoczny w rogach dolnych komory bocznej.

W XVIII wieku wprowadzono nowe określenie hipokampa — „róg barani”. „Róg barani” został zastąpiony później „rogiem Ammona” — nazwa związana z egipskim bogiem Ammun Kneph.

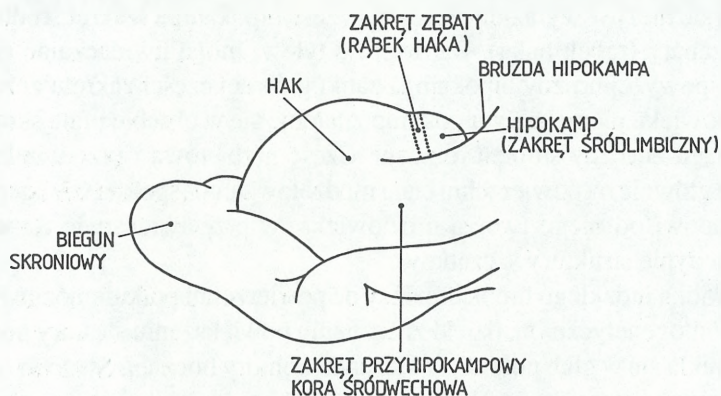
Od zewnątrz hipokamp jest widoczny tylko w małym stopniu. Natomiast na powierzchni przyśrodkowej płata skroniowego (fot. 1), znajduje się związany z nim zakręt przyhipokampowy, którego przednią część zajmuje kora śródwęchowa (entorynalna). Ma ona charakterystyczne drobne wyniosłości odpowiadające wyspom komórkowym zlokalizowanym w jej drugiej warstwie. Kora ta, aczkolwiek ściśle związana z hipokampem, bezpośrednio do niego nie należy. Zakręt przyhipokampowy zagina się ku tyłowi tworząc charakterystyczny hak. Na nim zaznacza się niezbyt wyraźnie niewielka część hipokampa (zakręt śródlimbiczny) i zakręt zębaty (rąbek haka). Bardziej ku tyłowi mogą uwidaczniać się drobne, położone powyżej bruzdy hipokampa ząbki głównej części zakrętu zębatego.

U człowieka niemal cały hipokamp znajduje się w obrębie płata skroniowego, gdzie osiąga znaczny stopień rozwoju. Część grzbietowa i przednia hipokampa położone głównie na powierzchni ciała modelowatego (spoidła wielkiego mózgu) i ku przodowi od niego tworzą u człowieka, w przeciwieństwie do większości ssaków, jedynie struktury szczątkowe.

U zarodka ludzkiego hipokamp leży na powierzchni półkuli mózgu (rys. 3). W rozwoju ontogenetycznym, dzięki znacznemu powiększaniu się kory nowej, hipokamp wpukla się w głąb półkuli, w kierunku komory bocznej. Stanowi on tu rąbek filogenetycznie starej kory. Na jego krawędzi znajduje się zakręt zębaty (*gyrus dentatus*), a kolejno w kierunku nowej kory — hipokamp właściwy (róg Ammona), podkładka (*subiculum*) i kora śródwęchowa (entorynalna), która z kolei przechodzi w korę nową (*neocortex* zwaną również *isocortex*). Pomiedzy podkładką a korą śródwęchową są położone niewidoczne na rycinie struktury przejściowe — *praseubiculum* i *parasubiculum*.

BUDOWA KOMÓRKOWA HIPOKAMPA

Kora zakrętu zębatego i hipokampa przybierają na typowym przekroju kształt dwu liter „C” skierowanych do siebie stroną wklęsłą (rys. 4). Podkładka natomiast



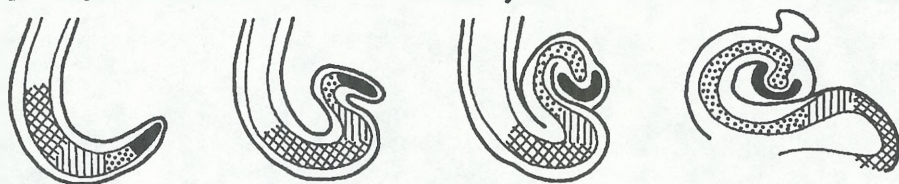
Fot. 1. Powierzchnia przyśrodkowa płata skroniowego prawego.

leży na górnej powierzchni zakrętu przyhipokampowego, a kora śródwęchowa głównie na jego powierzchni przyśrodkowej.

Zakręt zębaty, hipokamp i podkładka tworzą korę starą (*archicortex*), czyli hipokamp w szerokim tego słowa znaczeniu¹ (ang. hippocampal formation); ma ona charakterystyczną trójwarstwową budowę, przy czym tylko jedna warstwa jest bogatokomórkowa (fot. 2). W zakręcie zębatym warstwa bogatokomórkowa nosi

¹Nazwa hipokamp ze względów historycznych bywa używana w trojakim znaczeniu: jako twór makroskopowo widoczny w rogu dolnym komory bocznej, w pojęciu węższym jako część kory zwana również rogiem Amona i w pojęciu szerokim jako struktury kory starej.

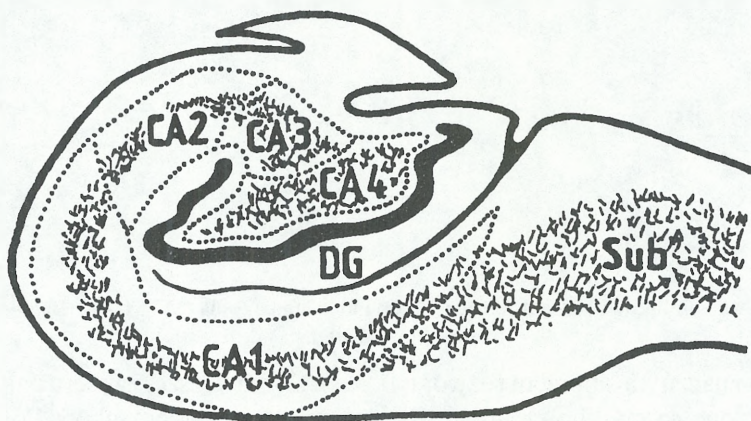
nazwę warstwy ziarnistej, ze względu na znajdujące się tu gęsto ułożone drobne neurony. Powyżej niej jest położona ubogokomórkowa warstwa drobinowa, a poniżej — warstwa komórek wielokształtnych.



■ zakręt zębaty ▨ hipokamp właściwy (pola: CA1 – CA 4)
 ▤ podkładka ▩ kora śródwęchowa

Rys. 3. Rozwój hipokampa i struktur sąsiednich.

W hipokampie właściwym zasadniczą warstwą jest warstwa piramidowa, która zawiera komórki piramidalne o trójkątnym kształcie z podstawą skierowaną do światła komory a wierzchołkiem do zarośniętej w tym miejscu bruzdy hipokampa. Grubość warstwy piramidowej jest bardzo różna i waha się od 10–30 rzędów

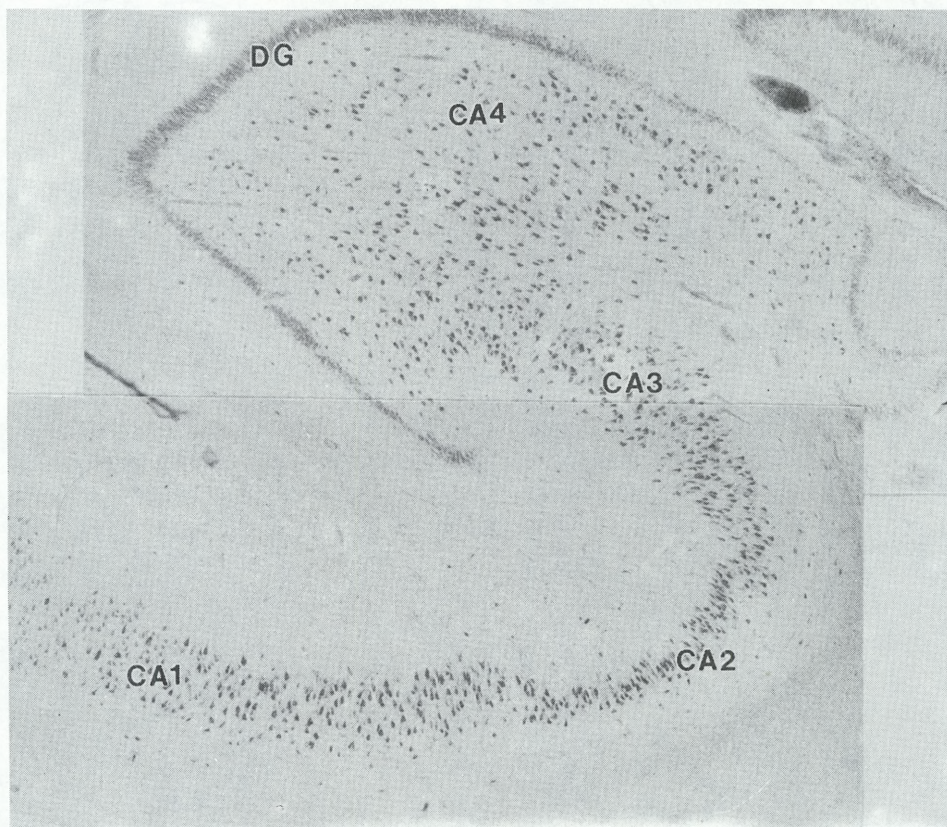


Rys. 4. Przekrój czołowy przez część środkową hipokampa. Zaznaczone warstwy bogatokomórkowe. Barwą czarną oznaczono warstwę ziarnistą zakrętu zębatego (DG). Warstwę komórek piramidalnych oznaczono kreskami. CA1–CA4 — pola hipokampa, Sub — podkładka.

komórek (Duvernoy 1988, Amaral i Insausti, 1990). Poniżej warstwy piramidowej znajduje się uboga w komórki warstwa komórek różnokształtnych a powyżej w kierunku powierzchni hipokampa warstwa drobinowa, w której przy użyciu specyficznych barwień można wyróżnić kolejno idąc od warstwy piramidowej 4 podwarstwy: jasną, promienistą, jamistą i drobinową.

Zależnie od rozmieszczenia i budowy neuronów piramidalnych wyodrębnia się zwykle w hipokampie cztery części zwane polami lub sektorami CA (CA1–CA4).

Skrót CA wprowadzony przez Lorente de No (1934) pochodzi od pierwszych liter łacińskiej nazwy — rogu Amona (*cornu Ammonis*). Pole CA1 graniczące z podkładką leży na bocznej i dolnej powierzchni hipokampa. Charakteryzuje się u



Fot. 2. Budowa komórkowa zakrętu zębatego (DG) i hipokampa (pola CA1–CA4). Barwienie fioletem krezylowym.

człowieka znacznym stopniem rozwoju. Pole CA2, najwęższe, zawiera najgęściej rozmieszczone komórki piramidalne; nie ma go u większości ssaków. Pola CA3 i CA4, o mniejszej gęstości neuronów, różnią się między sobą jedynie topografią, przy czym pole CA4 leży we wnętrzu zakrętu zębatego. Niektórzy (Amaral i Insausti 1990) określają oba pola CA3 i CA4 jako wspólne pole CA3. W piśmiennictwie istnieją również inne podziały hipokampa; między innymi podział zaproponowany przez Maksymiliana R o s e g o (1927), który rozróżniał tu 5 pól (H1–H5).

Poszczególne pola hipokampa różnią się nie tylko budową, ale również wrażliwością na czynniki chorobowe. W procesach niedokrwienych i padaczkę dochodzi do niemal całkowitego wyginięcia komórek nerwowych w polu CA1 (pole to w neuropatologii ze względu na swoją wyjątkową wrażliwość nosi nazwę

sektora Sommera), podczas gdy pola CA2–CA3 są bardziej odporne na zmiany patologiczne i noszą nazwę pół Spielmeiera.

Podkładka zawiera grubą warstwę piramidową, w której znajdują się komórki piramidalne ułożone w ponad 30 rzędów (B r a k 1980).

Leżącą na powierzchni mózgowia korę śródwęchową zaliczamy do struktur przejściowych (*periarchicortex*), oddzielających korę starą od nowej. W przeciwieństwie do kory starej charakteryzuje ją budowa wielowarstwowa. Rozróżnia się w niej 5 (zdaniem części autorów 6) warstw, które jednak nie odpowiadają warstwom kory nowej. Najbardziej charakterystyczna jest warstwa druga tworząca poprzednio wspomniane wyspy komórek.

POŁĄCZENIA HIPOKAMPA

Hipokamp, podobnie jak inne struktury mózgowe, posiada skomplikowany układ połączeń nerwowych (rys. 5). Odznaczają się one w hipokampie pewnymi cechami charakterystycznymi:

1. Wewnątrz struktur hipokampowych przewodzenie informacji odbywa się głównie jednokierunkowo (T e y l e r i D i s c e n n a 1984, A m a r a l i I n s a u s t i 1990). Komórki warstw powierzchniowych (głównie warstwy II) kory śródwęchowej wysyłają włókna tworzące drogę przesywającą (ang. perforant path), które kończą się głównie na dendrytach komórek ziarnistych zakrętu zębatego. Tu z kolei rozpoczynają się włókna kiciaste dochodzące do komórek piramidalnych pola CA3. Z pola CA3 informacje są przesyłane do neuronów piramidalnych pola CA1, a stąd do neuronów podkładki. Te zaś wysyłają część włókien do kory śródwęchowej. Powyższy, główny obwód neuronalny jest utworzony przez komórki należące do układu glutaminergicznego.

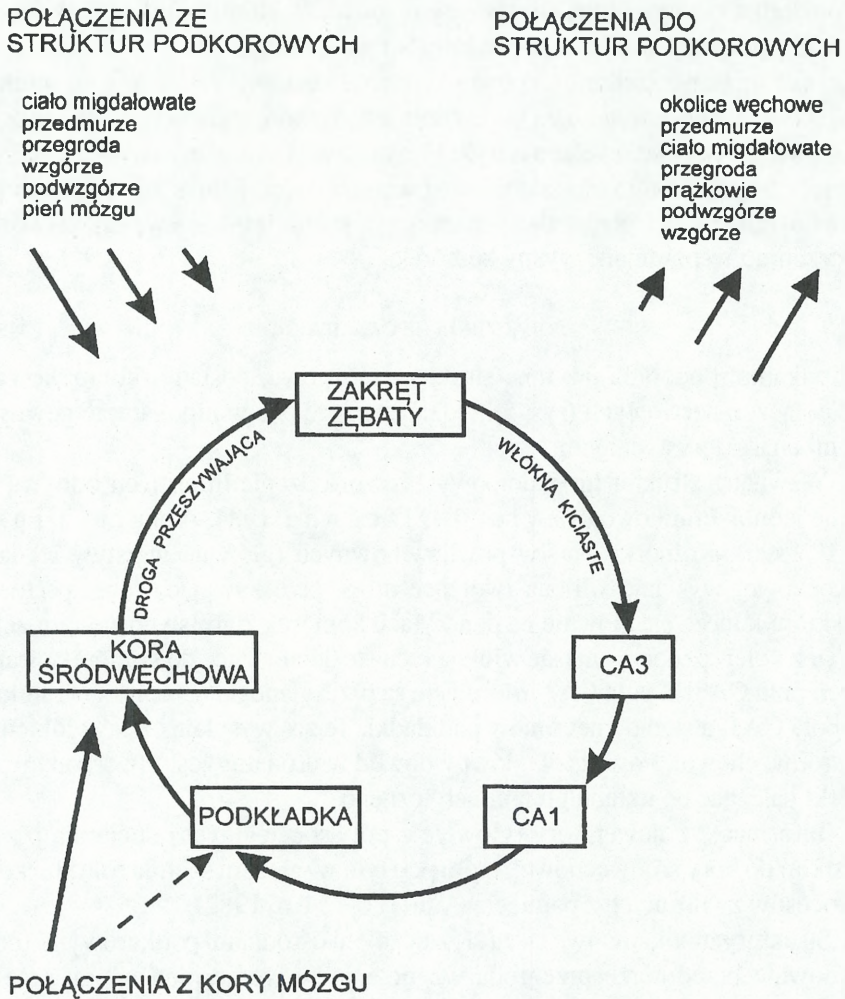
2. Informacje z nowej kory (głównie z pół asocjacyjnych) docierają przede wszystkim do kory śródwęchowej, która pod tym względem spełnia rolę kluczową dla procesów związanych z pamięcią (V a n H o e s e n 1982).

3. Struktury hipokampowe łączą się z licznymi ośrodkami podkorowymi (ciało migdałowe, przedmurze, przegroda, wzgórze, podwzgórze, pień mózgu, prążkowie, przegroda). Mają one przeważnie połączenia obukierunkowe, biegnące głównie w obrębie tak zwanego sklepienia (*fornix*). Tą drogą dochodzi do hipokampa większość włókien cholinergiczych.

4. Jednoimienne pola hipokampa prawej i lewej półkuli mózgu łączą się za pośrednictwem włókien spoidłowych biegnących w spoidle hipokampa, zwanym też spoidłem sklepienia. Ich liczba ulega prawdopodobnie w rozwoju filogenetycznym zmniejszeniu i u naczelnych jest stosunkowo niewielka.

5. W hipokampie występują również neurony wstawkowe należące do innych układów (N i e u w e n h u y s 1985). W hipokampie właściwym komórki te otrzymują informacje z neuronów piramidalnych, a ich aksony powracając tworzą synapsy z ciałami innych komórek piramidalnych. Mediatorem jest tu głównie kwas γ -aminomasłowy (GABA). Podobnie w zakręcie zębatym neurony wstawko-

we otrzymują informacje z bocznic włókien kiciastych i wstecznie hamują czynność komórek ziarnistych. Oprócz kwasu γ -aminomasłowego opisano również



Rys. 5. Główne połączenia hipokampa.

szereg innych neuromediatorów, produkowanych przez komórki wstawkowe hipokampa. Są to: substancja P, VIP, CCK, somatostatyna, CRF, neuropeptyd Y, wazopresyna, α MSH. Należy zaznaczyć, że komórki ziarniste zakrętu zębatego oprócz kwasu glutaminowego zawierają również enkefalinę i dynorfinę, jakkolwiek ich ilość jest znikoma.

HIPOKAMP A PAMIĘĆ

Hipokampowi przypisywano różne znaczenia czynnościowe. Już w XIX wieku S o m m e r (1880) łączył hipokamp z motoryką. Swoją teorię oparł na

obserwacjach, iż uszkodzenie tej okolicy wywoływać może napady drgawkowe (padaczka skroniowa). Aż do połowy obecnego stulecia hipokamp zaliczano do węchomózgowia uważając, że odgrywa on istotną rolę w odbiorze informacji węchowych. Pogląd ten został obalony przez *Brodala* (1947), który zwrócił uwagę na fakt, że hipokamp jest silnie rozwinięty zarówno u zwierząt mikrosmatycznych, jak i u gatunków niemal pozbawionych węchu. Wielu badaczy podkreśla rolę hipokampa w innych czynnościach ośrodkowego układu nerwowego, takich jak regulacja osi podwzgórzowo-przysadkowej (*Tepler i in.* 1980) lub wpływ na układ wegetatywny (*Jacobs i in.* 1979).

Najwięcej zainteresowania wzbudza jednak związek między hipokampem a mechanizmami pamięci, na co zwrócił uwagę *Bechterew* już w roku 1900. Stwierdził on rozległe, obustronne zmiany zwyrodnieniowe obejmujące przyśrodkową powierzchnię płata skroniowego oraz hipokamp w mózgu pacjenta, który przez 20 lat miał ciężkie zaburzenia pamięci.

Grünthal (1939) oraz *Glees i Griffith* (1952) opisali zaburzenia pamięci u chorych ze zmianami naczyniopochodnymi uszkadzającymi hipokamp. W latach pięćdziesiątych zapoczątkowano zabiegi polegające na obustronnym lub jednostronnym usuwaniu przyśrodkowej części płatów skroniowych u chorych na padaczkę skroniową, a niekiedy również i w schizofrenii. W 1954 roku *Scoville* przedstawił kilka tego rodzaju przypadków; uszkodzenia obejmowały ciało migdałowate i w mniejszym lub większym stopniu hipokamp wraz z sąsiednimi obszarami. Silnie wyrażoną niepamięć (amnezję) obserwowano u tych chorych, u których usunięcie było znaczne i obejmowało przednie 2/3 hipokampa. Na podstawie powyższych przypadków, jak również dalszych obserwacji klinicznych, utrwalił się pogląd (*Scoville i Milner* 1957, *Penfield i Milner* 1958), iż objawy niepamięci są związane przede wszystkim z hipokampem, a ich nasilenie zależy od wielkości jego uszkodzenia. Odminną interpretację przedstawił *Horel* (1978), według którego objawy niepamięci są spowodowane przerwaniem biegnących powyżej hipokampa włókien nerwowych łączących korę płata skroniowego z innymi obszarami kory nowej; dla włókien tych zaproponował nazwę „pnia skroniowego”.

Doświadczenia na małpach przeprowadzone przez badaczy z Narodowego Instytutu Zdrowia w Bethesda pod kierunkiem *Mishkina* (*Mishkin* 1978, *Mishkin i Appenzeller* 1987) wykazały, że obustronne usunięcie hipokampa i leżącego bardziej z przodu ciała migdałowatego prowadzi do ciężkich zaburzeń pamięci. Zastosowano przy tym różnorodne testy behawioralne, które wykazały zaburzenia pamięci rozpoznawczej (ang. recognition memory), za którą uważa się umiejętność odróżniania znanych zjawisk sensorycznych od nowych. Ponadto stwierdzono również zaburzenia pamięci asocjacyjnej (ang. associative memory) wyrażające się w utrudnieniu przypominania nabytych skojarzeń pomiędzy bodźcami sensorycznymi (np. asocjacji przedstawionego obiektu ze związaną z nim nagrodą).

Szczególną rolę hipokampa podkreślają nowsze doświadczenia (Zola-Morgan i Squire 1990). Wykazano w nich, że nawet uszkodzenie ograniczone wyłącznie do hipokampa może wywołać u małp niepamięć dotyczącą zadań wyuczonych w ostatnim okresie czasu przed operacją (2–4 tygodnie) z zachowaniem pamięci zadań wyuczonych wcześniej. Objawy te są w znacznym stopniu podobne więc do zaburzeń obserwowanych u pacjentów po usunięciu hipokampa.

Na podstawie powyższych danych można uznać, że hipokamp spełnia ważną rolę w procesach związanych z pamięcią, chociaż mechanizmy te są niezupełnie jasne.

ZABURZENIA PAMIĘCI W CHOROBY ALZHEIMERA I STARZENIU

W 1906 roku Alojs Alzheimer na posiedzeniu Południowo-Zachodniego Niemieckiego Towarzystwa Psychiatryków przedstawił przypadek 53-letniej kobiety, która po stosunkowo krótkim okresie choroby zmarła z objawami gwałtownie postępujących zaburzeń pamięci. W badaniu autopsyjnym stwierdzono rozlany zanik kory mózgowej, w której występowały w olbrzymiej liczbie drobne, patologiczne zmiany określane jako płytki starcze.

Choroba ta, nazwana później chorobą Alzheimera, okazała się niezmiernie częstą przede wszystkim u osób starych, u których występuje w postaci zwanej otępieniem starczym typu alzheimerowskiego (ang. senile dementia of Alzheimer type). Obecnie uważa się, że około 5%–10% ludzi powyżej 65 roku życia manifestuje objawy choroby Alzheimera. W USA zapada na nią co 12 osoba powyżej 65 roku życia, i co 3 powyżej 80 lat. Badania szacunkowe przewidują, że pod koniec XX wieku w USA dotkniętych tą chorobą będzie około 14 mln ludzi.

Pierwszymi objawami choroby Alzheimera są zwykle zaburzenia pamięci. Początkowo na pierwszy plan wysuwa się upośledzenie zapamiętywania (amnezja następcza). Dołączają się do tego trudności z przypominaniem zdarzeń sprzed choroby (amnezja wsteczna). Powstają luki pamięciowe dotyczące ostatniego okresu czasu. Rozciągają się one tym dalej wstecz, im cięższe są uszkodzenia mózgu. Następstwem tego jest dezorientacja w czasie, miejscu, otoczeniu i sytuacji. Pojawiają się inne objawy, takie jak zaburzenia mowy i afektu oraz zaburzenia psychomotoryczne obezwładniające całkowicie chorego.

Odpowiednie testy psychologiczne, badanie psychiatryczne oraz badania dodatkowe pozwalają na rozpoznanie choroby Alzheimera ze znacznym stopniem prawdopodobieństwa. Potwierdzenie rozpoznania następuje w pośmiertnym badaniu neuropatologicznym, na podstawie obecności charakterystycznych zmian (płytki starcze, kłębki neurofibrylarne — patrz dalej) występujących w odpowiednio dużej ilości (Kachaturian 1985, Chui i in. 1993).

Istnieją liczne testy psychologiczne stosowane w diagnostyce zaburzeń pamięci, wśród których najbardziej jest znany MMSE (ang. Mini-Mental State Examination; Roman i in. 1993). Często jest również stosowana skala GDS (ang.

Global Deterioration Scale; R e i s b e r g 1983), odzwierciedlająca dynamikę choroby Alzheimera. Wprowadza ona 7 stopni zaawansowania zaburzeń pamięci, występujących zarówno w fizjologicznym starzeniu, jak i chorobie Alzheimera.

Stopień 1 dotyczy osób bez zaburzeń pamięci; stopień 2 (zapominalstwo — ang. forgetfulness) dotyczy chorych, którzy w testach psychologicznych nie wykazują odchyień od stanu prawidłowego, ale skarżą się na pogorszenie pamięci. Stopnie 3 i 4 są określane jako „zagubienie” (ang. confusion); badany wykazuje trudności zapamiętywania nowych faktów, osłabienie koncentracji oraz brak zainteresowania pracą zawodową (stopień 3); później pojawiają się wyraźne luki pamięci powodujące trudności w życiu codziennym na przykład przy robieniu zakupów (stopień 4). Dalsze fazy rozwoju choroby określa skala Reisberga jako ośpienie. Rozróżnia się tu 3 stopnie; stopień 5 — pacjent wymaga opieki, wykazuje duże zaburzenia utrudniające orientację co do miejsca i czasu, jak również zapomina nazwisk nawet bliskich znajomych; stopień 6 — chory nie pamięta imion członków bezpośredniej rodziny, wykazuje olbrzymie ubytki pamięci, ma kłopoty z ubieraniem się, może mieć nawet trudności z liczeniem do 10; stopień 7 — kontakt ze światem zewnętrznym jest praktycznie zerwany, chory nie potrafi przyjmować pokarmów i wymaga stałej pomocy przy wszystkich funkcjach życiowych.

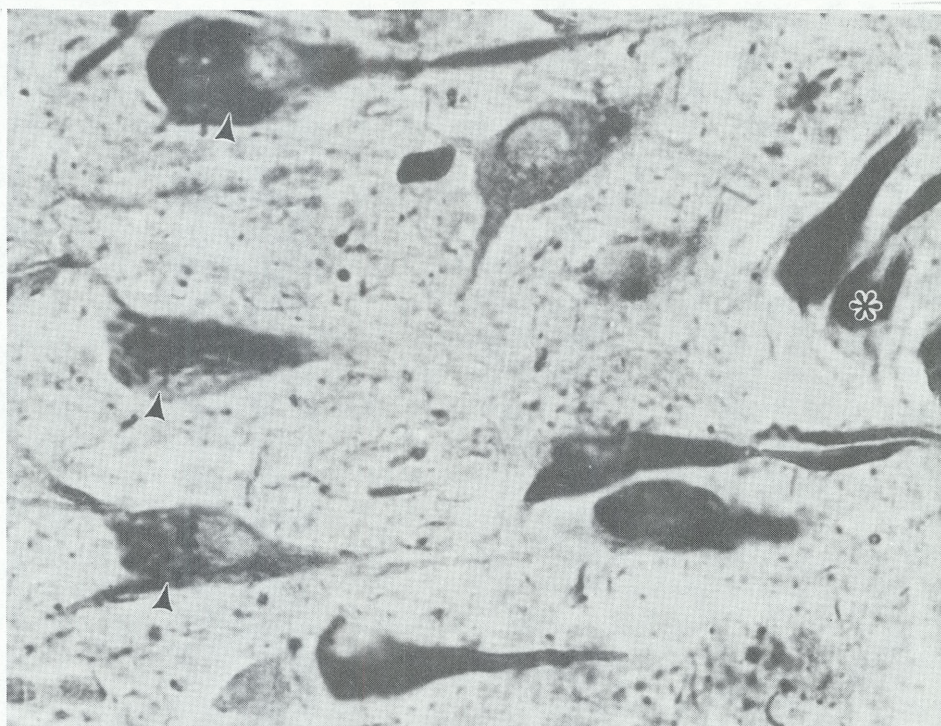
Z punktu widzenia diagnostyki niezmiernie ważne jest odróżnianie zaburzeń pamięci występujących we wczesnych fazach choroby Alzheimera od tych, jakie obserwuje się w fizjologicznym starzeniu. Jak wiadomo, do psychiki starczej mogą należeć takie cechy, jak osłabienie pamięci, zawężenie zainteresowań, skostnienie poglądów oraz brak ruchliwości umysłowej. Nie jest to jednak regułą. Testy psychologiczne przeprowadzone na osobnikach w podeszłym wieku przez grupę badaczy pod kierunkiem B e n t o n a (cyt. za S e l k o e 1992) wykazały, że ludzie starzy mogą uzyskiwać niewiele gorsze wyniki w testach mierzących pamięć niż osoby w sile wieku. Jest jednak konieczne zapewnienie im spokoju i większej ilości czasu. Jest to spowodowane pewnym spowolnieniem procesów psychicznych w podeszłym wieku. Naogół zaburzenia pamięci w fizjologicznym starzeniu ograniczają się do stopnia 2 wg skali Reisberga — tak zwane „dobrotliwe zapominalstwo starcze”, a co najwyżej do stopnia 3 — wczesne zagubienie. Natomiast stopnie wyższe przemawiają za chorobą Alzheimera.

HIPOKAMP W CHOROBY ALZHEIMERA I STARZENIU

Najbardziej dramatyczne zmiany w chorobie Alzheimera dotyczą komórek nerwowych, w których występuje zwyrodnienie neurofibrylarne prowadzące do znacznego ubytku neuronów; w niektórych okolicach mózgu może ginąć nawet większość komórek nerwowych. W wyniku tego procesu powstają zaniki dające się stwierdzić na autopsji, jak również przyżyciowo nowoczesnymi metodami, takimi jak tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny.

Zwyrodnienie neurofibrylarne w chorobie Alzheimera przejawia się w ciałach komórek nerwowych, jako tak zwane kłębki neurofibrylarne. Są to skupiska grubych, impregnujących się srebrem włókien leżących w cytoplazmie. Pierwotnie przypuszczano, że powstają one z normalnych neurofilamentów występujących w każdej komórce nerwowej. Nowsze jednak badania wykazały, że kłębki te mają strukturę odmienną. Zawierają one bowiem parzyste, spiralnie skręcone filamenty (ang. paired helical filaments). Ich elementy składowe — protofilamenty są znacznie większe od tych występujących w neurofilamentach nieuszkodzonej komórki nerwowej.

Występowanie kłębków neurofibrylarnych stwierdzano od dawna za pomocą metod srebrowych. Obecnie stosuje się metody immunohistochemiczne z użyciem swoistych przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko nieprawidłowym neurofilamentom (Tau-1; fot. 3). B a n c h e r i n. (1989) zaproponowali 4-

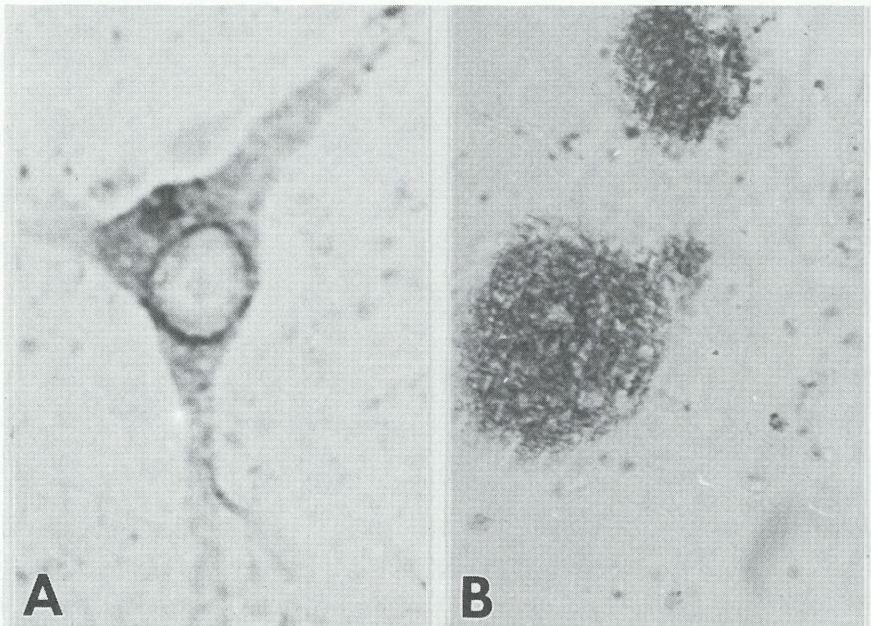


Fot. 3. Komórki nerwowe hipokampa w chorobie Alzheimera wykazujące zwyrodnienie neurofibrylarne. Widoczne różne stopnie nasilenia zmian patologicznych: głównie stopień 2 (oznaczony trójkątami), oraz stopień 3 (gwiazdką). Dodatni odczyn immunohistochemiczny na przeciwciało Tau-1.

stopniową (0–3) skalę odzwierciedlającą nasilenie zwyrodnienia od chwili pojawienia się punktowych zmian w cytoplazmie (stopień 0; fot. 4A), poprzez obecność pojedynczych struktur nitkowatych (stopień 1) oraz struktur zbitych przemieszczających jądro komórkowe na obwód (stopień 2), aż do powstających po rozpa-

dzie neuronu kłębków włókien leżących swobodnie w neuropilu (stopień 3). Dokładnie nie jest znany okres czasu, w jakim komórka nerwowa przebywa kolejne stopnie zwyrodnienia neurofibrilarnego, tym nie mniej proces ten w chorobie Alzheimera prowadzi stosunkowo szybko do znacznego ubytku neuronów. Nierzadko zwyrodnieniu neurofibrilarnemu towarzyszy gromadzenie się w komórce nerwowej złogów lipofuscyny.

Oprócz zwyrodnienia neurofibrilarnego i zmniejszenia liczby neuronów w chorobie Alzheimera stwierdza się inne charakterystyczne zmiany, takie jak płytki starcze ze złogami amyloidu, angiopatia amyloidowa oraz zwyrodnienie ziarnisto-wodniczkowe komórek. Szczególną wagę przywiązuje się do odkładania złogów amyloidowych w postaci płytek starczych (fot. 4B) lub zmian rozlanych.



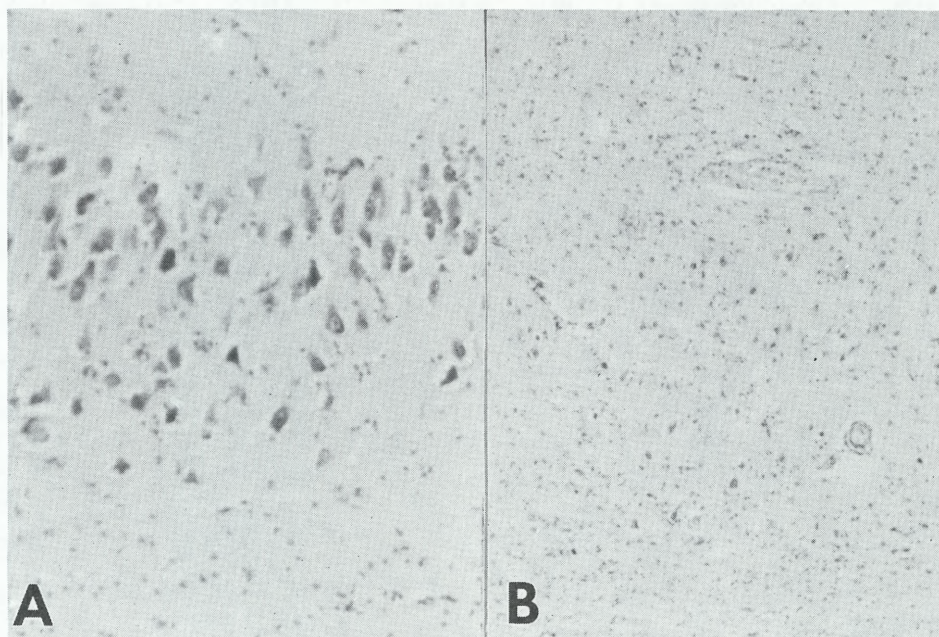
Fot 4. A — Komórka nerwowa wykazująca niewielkie zmiany zwyrodnieniowe — stopień 0 (Tau-1). B — Płytki starcze zawierające złogi amyloidu. Barwienie immunohistochemiczne z użyciem przeciwciała 4G8.

Amyloid jest polipeptydem pojawiającym się w mózgach osób starych w dość znacznych ilościach. Jego zasadniczą częścią jest peptyd zawierający 39–43 aminokwasy; powstaje on z tak zwanego białka APP (ang. amyloid precursor protein). Jak wykazały badania przeprowadzone w mikroskopie świetlnym i elektronowym, w starszym wieku dochodzi do produkcji amyloidu przez komórki mikroglejowe (Wisniewski i in. 1992). Zdaniem wielu badaczy gromadzący się amyloid poprzez swój mechaniczny i toksyczny wpływ może przyczyniać się do powstawania zwyrodnienia neurofibrilarnego (Wisniewski i in. 1992).

Badania histopatologiczne wykazały, że kłębki neurofibrilarne pojawiają się w strukturach hipokampowych z reguły wcześniej niż w innych obszarach móz-

gowia (Van Hoesen i Hyman 1990, Arnold i in. 1991, Price i in. 1991). Tutaj również proces ten w przebiegu choroby narasta najszybciej. To wczesne i masywne uszkodzenie struktur hipokampowych skłoniło niektórych badaczy (Ball i in. 1985) do określenia choroby Alzheimera mianem otępienia hipokampowego.

Zwyrodnienie neurofibrylarne i ubytek neuronalny nie są we wszystkich strukturach hipokampowych i przyhipokampowych jednakowo nasilone. Dotyczą one w pierwszym rzędzie neuronów II warstwy kory śródwęchowej i pola CA1 (fot. 5) hipokampa. W przeciwieństwie do tego zakręt zębaty ma zmiany znacznie słabiej wyrażone.

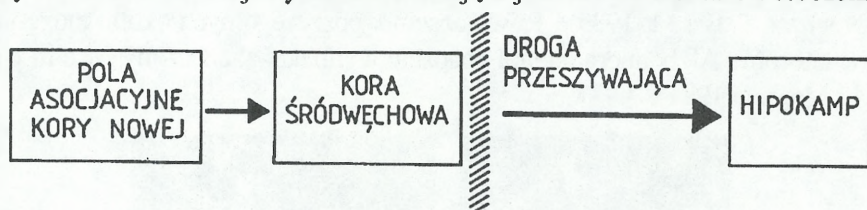


Fot. 5. Pole CA1 hipokampa w mózgu osobnika zdrowego (A) oraz w mózgu pacjenta z chorobą Alzheimera (B). Niemal całkowity ubytek neuronów tej okolicy. Barwienie fioletem krezylowym.

Wczesne zajęcie neuronów kory śródwęchowej znalazło odbicie w teorii Hymana i Van Hoesena (Hyman i in. 1984). Według powyższych badaczy zaburzenia pamięci w chorobie Alzheimera są spowodowane przede wszystkim zmianami w neuronach kory śródwęchowej i w biorących w nich początek włókna drogi przesywającej. Są one, jak już wspomniano, głównym źródłem dopływu informacji z pól asocjacyjnych kory nowej. Uszkodzenia kory śródwęchowej i drogi przesywającej mogą więc odcinać hipokamp od informacji korowych prowadząc w ten sposób do wystąpienia zaburzeń pamięci (rys. 6).

Należy zaznaczyć, że kolejność występowania zmian neurofibrylarnych również w korze nowej nie jest przypadkowa; przeważnie zmiany w korze asocjacyjnej pojawiają się wcześniej niż w korze projekcyjnej — ruchowej, somatosensorycz-

nej, słuchowej i wzrokowej (Arnold i in. 1991, Braak i Braak 1991b). Tę lokalizację zmian patologicznych wiążą niektórzy z kolejnością pojawiania się objawów — najpierw zaburzenia pamięci, potem obniżenie sprawności intelektualnych i ostatecznie objawy uniemożliwiające jakikolwiek kontakt z otoczeniem.



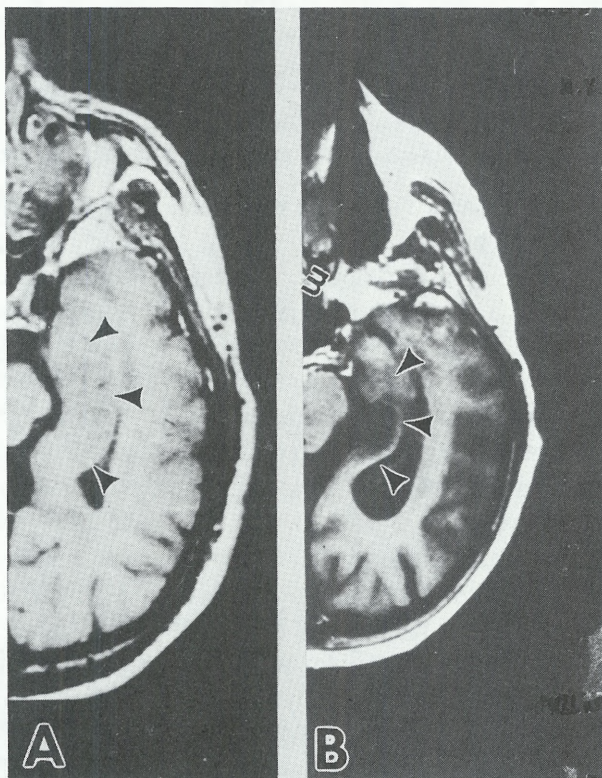
Rys. 6. Schemat ilustrujący odcięcie hipokampa od informacji dopływających z kory nowej w wyniku uszkodzenia kory śródwęchowej i biorącej w niej początek drogi przesyłającej.

Ubytek neuronów ma swoje odbicie w zaniku poszczególnych okolic mózgowia. Zaniki te można obserwować przyżyciowo dzięki nowoczesnym technikom radiologicznym — tomografii komputerowej i rezonansowi magnetycznemu (McGeer i in. 1986, de Leon i in. 1992, 1993). Są to nieinwazyjne metody obrazowania mózgu posiadające wysoką rozdzielczość. Szczególnie rezonans magnetyczny daje możliwość przyżyciowego stwierdzenia zmian zanikowych w obrębie stosunkowo niewielkich struktur. Dotyczy to w znacznym stopniu hipokampa. Za pomocą rezonansu magnetycznego stwierdzono, że u osobników z ciężkimi zaburzeniami pamięci hipokamp jest mniejszy o około 40% w porównaniu do grupy kontrolnej (Kesslak i in. 1991). W niektórych przypadkach zaniki mogą być znacznie większe (fot. 6). Zanik hipokampa jest więc ważnym elementem w diagnostyce choroby Alzheimera (George i in. 1990, de Leon i in. 1992, 1993, Narkiewicz i in. 1993).

Bardziej złożonym sposobem obrazowania mózgu jest tomografia pozytronowa (ang. positron emission tomography) z użyciem radioaktywnej fluorodeзокsyglukozy. Metoda ta opiera się na obserwacji, że aktywność określonych okolic mózgu jest związana ze stopniem zużycia przez nie glukozy; określamy to jako wskaźnik miejscowego metabolizmu glukozy (ang. rate of regional glucose metabolism). Tomografia pozytronowa wraz z równoległe prowadzonymi badaniami z użyciem tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego pozwala na precyzyjne zlokalizowanie procesów psychicznych zachodzących w mózgu oraz wykrycie rozwijających się zmian patologicznych. U osób dotkniętych chorobą Alzheimera wykazano tymi metodami znaczne obniżenie miejscowego metabolizmu glukozy, co dotyczy szczególnie struktur hipokampowych (Ferris i de Leon 1983). Zmiany te są w znacznym stopniu odbiciem zaburzeń pamięci i obniżenia sprawności intelektualnej.

Zmiany histopatologiczne obserwowane w chorobie Alzheimera (ubytok neuronów, płytki starcze, kłębki neurofibrylarne, zwyrodnienie ziarnisto-wodniczkowe) występują również w mózgu człowieka w okresie fizjologicznego starzenia (Tomlinson 1972, Brun i in. 1982). Z punktu widzenia neuropatologii nie

ma wyraźnych różnic jakościowych między tymi procesami. Różnice ilościowe są jednak niemal zawsze dramatyczne, a liczba kłębków neurofibrylarnych i płytek starczych jest w mózgu pacjentów z chorobą Alzheimera zwykle kilkadziesiąt razy większa niż u osób zdrowych w tym samym wieku (Terry i Hansen 1988, Fewster i Ball 1989). Również zanik poszczególnych okolic mózgowia jest w chorobie Alzheimera naogół znacznie wyraźniej zaznaczony (Kemper 1984, Mann 1991).



Fot. 6. Obrazowanie mózgu za pomocą rezonansu magnetycznego. Płaszczyzna cięcia przechodzi na niemal całą długość przez hipokamp. Obraz przedstawia prawidłowy hipokamp u osoby bez objawów ościennych (A) oraz dramatyczny zanik tej struktury u pacjenta z chorobą Alzheimera (B). Strzałki wskazują zespół hipokampowy. Zdjęcia wykorzystano dzięki uprzejmości dra M. J. de Leon z Pracowni Neuroradiologicznej Kliniki Psychiatrycznej Uniwersytetu w Nowym Jorku, (NYU).

Z punktu widzenia klinicznego najistotniejsza różnica polega jednak na dynamice tych zmian. Podczas gdy fizjologiczne starzenie jest procesem stosunkowo powolnym, to w chorobie Alzheimera w ciągu kilku lat dochodzi do niemal całkowitego spustoszenia mózgu i śmierci chorego.

Powyższe fakty przemawiają za tym, że zaburzenia pamięci w chorobie Alzheimera, a prawdopodobnie również i w fizjologicznym starzeniu, są w dużym stopniu spowodowane uszkodzeniem przez proces patologiczny hipokampa i kory

śródwęchowej. Oczywiście należy brać pod uwagę obserwacje wykazujące, że zmiany w innych strukturach mózgu, takich jak ciało migdałowe, międzymózgowie (ciała suteczkowate, jądra przedniej i przyśrodkowej części wzgórza) i kora czołowa (A k e n a i M i y o s h i 1986, B r a a k i B r a a k 1991a), mogą też być przyczyną zaburzeń pamięci. Jednak ubytki neuronów w tych okolicach są w chorobie Alzheimera przeważnie znacznie mniej nasilone i występują wyraźnie później. Również obserwowane przez wielu badaczy zmiany w ośrodkach cholinergicznym (np. w jądrze podstawnym Meynerta; V o g e l s i in. 1990) nie są prawdopodobnie bezpośrednio związane z zaburzeniami pamięci. Wydaje się więc, że rola hipokampa w ich patogenecie jest pierwszoplanowa, a zmiany w innych okolicach jedynie ten proces nasilają.

HIPPOCAMPUS AND MEMORY DEFICITS IN ALZHEIMER'S DISEASE AND AGEING

Summary

Memory deficits, both anterograde and retrograde, are the main feature of the Alzheimer's disease. They progress through stages of forgetfulness and confusion to dementia. The detailed neuropathological investigations as well as results obtained by magnetic resonance imaging speak in favour of the hypothesis that these disturbances of memory are related to pathological changes in the hippocampus and adjoining entorhinal cortex. In these structures, neurofibrillary degenerations and loss of neurons are the earliest and most severe. The most affected cells are those of layer II of the entorhinal cortex and of sector CA1 of the hippocampus. According to Hyman and Van Hoesen the damage of the entorhinal cortex isolates the hippocampus from much of the neocortical input and contributes to the memory disorders. The so-called benign senile forgetfulness observed in healthy old subjects is reflected in the brain by changes similar to those found in Alzheimer's disease. However, they are uncomparably less numerous.

LITERATURA

- A k e n a H., M i y o s h i K., 1986. *Morphometric studies of mammillary body and anterior thalamic nucleus in Alzheimer's disease*. Neuropathol. (Suppl.), 3, 13–21.
- A m a r a l D. G., I n s a u s t i R., 1990. *Hippocampal formation*. [W:] G. Paxinos (red.), *The human nervous system*. Academic Press, Inc., San Diego, 711–755.
- A r a n t i u s., 1587. *De humano foetu.... Ejusdem anatomicorum observationum liber, etc.* Venetiis, 44–45.
- A r n o l d S. E., H y m a n B. T., F l o r y J., D a m a s i o A. R., V a n H o e s e n G. W., 1991. *The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease*. Cerebral Cortex, 1, 103–116.
- B a l l M. J., F i s m a n M., H a c h i n s k i V., B l u m e W., F o x A., K r a l V. A., K i r s h e n A. J., F o x H., M e r s k e y H., 1985. *A new definition of Alzheimer's disease: a hippocampal dementia*. Lancet, 1, 14–16.
- B a n c h e r C., B r u n n e r C., L a s s m a n n H., B u d k a H., J e l l i n g e r K., W i c h e G., S e i t e l b e r g e r F., G r u n d k e I q b a l I., I q b a l K., W i s n i e w s k i H. M., 1989b. *Accumulation of abnormally phosphorylated τ precedes the formation of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease*. Brain Res., 477, 90–99.

- Bechterew W. W., 1900. *Demonstration eines Gehirns mit Zerstörung der vorderen und inneren Theile der Hirnrinde beider Schläfenplapen*. Neurol. Zentralbl. 19, 990–991.
- Braak H., 1980. *Architectonics of the human telencephalic cortex. Studies of brain function*. SpringerVerlag, Berlin, Heidelberg, New York, 4, 1–147.
- Braak H., Braak E., 1991a. *Alzheimer's disease affects limbic nuclei of the thalamus*. Acta Neuropathol. (Berl.), 81, 261–268.
- Braak H., Braak E., 1991b. *Neuropathological staging of Alzheimer-related changes*. Acta Neuropathol. (Berl.), 82, 239–259.
- Brodal A., 1947. *The hippocampus and the sense of smell. A review*. Brain, 70, 179–222.
- Brun A., Gustafson L., Samuelsson S. M., Ericsson C., 1992. *Neuropathology of Late Life. Dementia*, 3, 125–130.
- Chui H. C., Tierney M., Zarow C., Lewis A., Sobel E., Perlmutter L. S., 1993. *Neuropathologic diagnosis of Alzheimer disease Interrater reliability in the assessment of senile plaques and neurofibrillary tangles*. Alz. Dis. Assoc. Disorder, 7, 48–54.
- de Leon M. J., Golomb J., George A. E., Convit A., Rusinek H., Morys J., Bobinski M., De Santi S., Tarshish C., Narkiewicz O., Wisniewski H. M., 1993b. *Hippocampal formation atrophy: Prognostic significance for Alzheimer's disease*. [W:] B. Corain, K. Iqbal, M. Nicolini, B. Winblad, H. Wisniewski, P. Zatta (red.), John Wiley & Sons Ltd., New York, 35–46.
- de Leon M. J., Smith G., Convit A., George A. E., Golomb J., Flicker C., McRae T., Kluger A., Tsui W., Rusinek H., Ferris S. H., Reisberg B., Ciaravino J., Wegiel J., Narkiewicz O., Wisniewski H., Wolf A. P., 1992. *The early detection of brain pathology in Alzheimer's disease*. [W:] Y. Christen, P. Churchland (red.), Neurophilosophy and Alzheimer's disease. Springer-Verlag, Berlin, New York, 131–143.
- Duvernoi J. G., 1729. *De sinibus cerebri*. Comm Acad Sci Imp Petropolitanae. Petropoli, Tomus IV, 130–135.
- Duvernoy H. M., 1988. *The human hippocampus*. An atlas of applied anatomy, J. F. Bergmann (red.), Verlag, Munchen. 1–166.
- Ferris S. H., de Leon M. J., 1983. *The PET scan in the study of Alzheimer's disease*. [W:] B. Reisberg, Alzheimer's disease. The Free Press, New York, 286–291.
- Fewster P. H., Ball M. J., 1989. *Evidence that multivariate analyses of morphometric data can distinguish the pathology of Alzheimer's disease from normal aging*. Acta Neurol. Scand., 80, 179.
- George A. E., de Leon M. J., Stylopoulos L. A., Miller J., Kluger A., Smith G., Miller D. C., 1990. *CT diagnostic features of Alzheimer disease: importance of the choroidal/hippocampal fissure complex*. AJNR, 11, 101–107.
- Gesnerus, 1558. *De piscium et aquatiliu animantium natura*. Tigura.
- Glees P., Griffith H. B., 1952. *Bilateral destruction of the hippocampus (Cornu ammonis) in a case of dementia*. Psychiatr. Neurol., 123, 193–204.
- Grünthal E., 1939. *Über das Corpus mamillare und den Korsakowschen Syntomen Komplex*. Confin. Neurol., 2, 65–95.
- Horel J., 1978. *The neuroanatomy of amnesia: A critique of the hippocampal memory hypothesis*. Brain, 101, 403–445.
- Hyman B. T., Van Hoesen G. W., Damasio A. R., Barnes C. L., 1984. *Alzheimer's disease: Cell-specific pathology isolates the hippocampal formation*. Science, 225, 1168–1170.
- Jacobs M. S., McFarland W. L., Morgane P. J., 1979. *The anatomy of the brain of the Bottlenose Dolphin (Tursiops truncatus). Rhinic lobe (Rhinnencephalon): the archicortex*. Brain Res. Bull, 4, suppl 1, 1–108.
- Kemper T., 1984. *Neuroanatomical and neuropathological changes in normal aging and in dementia*. [W:] M. L. Albert (red.), Clinical neurology of aging, Oxford University Press, New York, 9–52.

- Kesslak J.P., Nalcioglu O., Cotman C. W., 1991. *Quantification of magnetic resonance scans for hippocampal and parahippocampal atrophy in Alzheimer's disease*. *Neurology*, 41, 51–54.
- Khachaturian Z. S., 1985., *Diagnosis of Alzheimer's disease*. *Arch. Neurol.*, 42, 1097–1105.
- Lewis F. T., 1923. *The significance of the term hippocampus*. *J. Comp. Neurol.*, 35, 213–230.
- Lorente de Nò R., 1934. *Studies on the structure of the cerebral cortex. II. Continuation of the study of the ammonic system*. *J. Psychol. Neurol.*, 46, 113–177.
- Mann D. M. A., 1991. *The topographic distribution of brain atrophy in Alzheimer's disease*. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 83, 81–86.
- McGeer P. L., Kamo H., Harrop R., McGeer E. G., Martin W. R., Pate B. D., Li D. K., 1986. *Comparison of PET, MRI, and CT with pathology in a proven case of Alzheimer's disease*. *Neurology*, 36, 1569–1574.
- Mishkin M., 1978. *Memory in monkeys severely impaired by combined but not by separate removal of amygdala and hippocampus*. *Nature (London)*, 273, 297–298.
- Mishkin M., Appenzeller T., 1987. *The anatomy of memory*. *Sci. American*, 255, 80–89.
- Narkiewicz O., de Leon M. J., Convit A., George A. E., Wegiel J., Morys J., Bobinski M., Golomb J., Miller D. C., Wisniewski H. M., 1993. *Dilatation of the lateral part of the transverse fissure of the brain in Alzheimer's disease*. *Acta Neurobiol. Exp.*, 53, 1–9.
- Nieuwenhuys R., 1985. *Chemoarchitecture of the brain*, SpringerVerlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1–246.
- Penfield W., Milner H., 1958. *Memory deficit produced by bilateral lesions in the hippocampal zone*. *Arch. Neurol. Psychiatry*, 79, 475–497.
- Price J. L., Davis P. B., Morris J. C., White D. L., 1991. *The distribution of tangles, plaques and related immunohistochemical markers in healthy aging and Alzheimer's disease*. *Neurobiol. Aging*, 12, 295–312.
- Reisberg B., 1983. *Clinical presentation, diagnosis, and symptomatology of ageassociated cognitive decline and Alzheimer's disease*. [W:] B. Reisberg (red.), *Alzheimer's disease*. The Free Press, New York, 173–187.
- Roman G. C., Tatemichi T. K., Erkinjuntti T., Cummings J. L., Masdeu J. C., Garcia J. H., Amaducci L., Orgogozo J. M., Brun A., Hofman A., Moody D. M., O'Brien M. D., Yamaguchi T., Grafman J., Drayer B. P., Bennett D. A., Fisher M., Ogata J., Kokmen E., Bermejo F., Wolf P. A., Gorelick P. B., Bick K. L., Pajean A. K., Bell M. A., DeCarli C., Culebras A., Korczyn A. D., Bogousslavsky J., Hartmann A., Scheinberg P., 1993. *Vascular dementia diagnostic criteria for research studies report of the NINDSAIREN international workshop*. *Neurology*, 43, 250–260.
- Rose M., 1927. *Alloccortex bei Tier und Mensch die sogenannte Riechrinde beim Menschen und beim Affen*. *J. Psychol. Neurol.*, 34, 261–401.
- Scoville W. H., 1954. *The limbic lobe in man*. *J. Neurosurg*, 11, 64–66.
- Scoville W. B., Milner H., 1957. *Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions*. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 20, 11–21.
- Selkoe D. J., 1992. *Aging brain, aging mind*. *Scientific America*, 9, 135–142.
- Sommer W., 1880. *Erkrankung des Ammonshorns als aetiologisches Moment der Epilepsie*. *Arch. Psychiatr.*, 10, 631–675.
- Terry R. D., Hansen L. A., 1988. *Some morphometric aspects of Alzheimer disease and of normal aging*. [W:] R. D. Terry (red.), *Aging and the brain*. Raven Press, New York, 109–114.
- Teyler T. J., Discenna P., 1984. *The topological anatomy of the hippocampus: A clue to its functions*. *Brain Res. Bull.*, 12, 711–719.
- Teyler T. J., Vardaris R. M., Lewis D., Rawitch A. B., 1980. *Gonadal steroids: effects of excitability of hippocampal pyramidal cells*. *Science*, 209, 1017–1019.

- Tomlinson B. E., 1972. *Morphological brain changes in nondemented old people*. [W:] H. M. Van Praag, A. F. Kalverboer (red.), Ageing of the central nervous system. Biological and psychological aspects. De Erven F. Bohn N. V., Haarlem, 38–57.
- Tsuchiya K., Kosaka K., 1990. *Neuropathological study of the amygdala in presenile Alzheimer's disease*. J. Neurol. Sci., 100, 165–173.
- Van Hoesen G. W., 1982. *The parahippocampal gyrus. New observations regarding its cortical connections in the monkey*. TINS, 11, 345–350.
- Van Hoesen G. W., Hyman B. T., Damasio A. R., 1986. *Cells specific pathology in neural systems of the temporal lobe in Alzheimer's disease*. [W:] D. F. Swaab, E. Fliers, M. Mirmiran, W. A. Van Gool, F. Van Haaren (red.), Ageing of the brain and Alzheimer's disease. Elsevier, Amsterdam, New York, 321–335.
- Van Hoesen G. W., Hyman B. T., 1990. *Hippocampal formation: anatomy and the patterns of pathology in Alzheimer's disease*. Prog. Brain Res., 83, 445–457.
- Vogels O. J., Broere C. A., Laak H. J., Donkelaar H. J., Nieuwenhuys R., Schulte B. P., 1990. *Cell loss and shrinkage in the nucleus basalis Meynert complex in Alzheimer's disease*. Neurobiol. Aging, 11, 3–13.
- Wisniewski H. M., Wegiel J., Morys J., Bobinski M., 1992. *Alzheimer disease neuropathology Update 1991*. [W:] O. Emery, T. E. Oxman (red.), Spectrum of dementia. J. Hopkins University Press, Baltimore.
- Zola-Morgan S., Squire L. R., 1990. *The neuropsychology of memory. Parallel findings in humans and nonhuman primates*. Ann N Y Acad Sci USA, 608, 434–450.