Univerzita Karlova

1. Lékařská fakulta

Anatomický ústav

MR volumetrie amygdaly u Alzheimerovy choroby

Dizertační práce z oboru neurovědy

MUDr. Daniel Hořínek

Školitel: prof. MUDr. Pavel Petrovický, DrSc.

Praha 2006

Poděkování:

Děkuji prof. MUDr. Pavlu Petrovickému, DrSc. za jeho inspiraci, která byla podnětem pro náš volumetrický výzkum, a za jeho vstřícný a vlídný přístup ve vedení mé dizertační práce.
Děkuji prof. MUDr. Karlu Šonkovi, DrSc. za trpělivost a podporu, které mi věnoval v době mého pregraduálního i postgraduálního studia.
Moje díky patří as. MUDr. Jakubu Hortovi, PhD a dalším spolupracovníkům. Bez jejich klinických zkušeností a úsilí by tato práce nevznikla.
Děkuji pacientům trpícím Alzheimerovou nemocí a jejich blízkým za účast v našich studiích.

Zvláštní poděkování a vděčnost patří mojí mamince za to, že je mi oporou v práci a v životě.

V Praze dne 10.2.2006

OBSAH

1. ÚVOD:.....6
1.1.: Anatomie a fyziologie amygdaly..... 6
1.1.1. Historie fyziologických a anatomických objevů..... 6
1.1.2. Poznámky k anatomii amygdaly..... 7
1.1.2.1. Podjádra amygdaly..... 8
1.1.2.1.1. Bazolaterální podjádra..... 8
1.1.2.1.2. Kortikální podjádra 8
1.1.2.1.3. Centromediální podjádra..... 10
1.1.2.1.4. Jiná amygdalární podjádra..... 10
1.1.2.1.5. Extended amygdala..... 10
1.1.2.2. Aferentní a eferentní dráhy amygdaly..... 13
1.1.2.2.1. Jednoduché a mnohočetné smyslové vstupy..... 14
1.1.2.2.2. Eferentní spoje 16
1.1.2.2.3. Intra-amygdalární spoje..... 18
1.1.3. Poznámky k fyziologii amygdaly..... 21
1.1.3.1. Pavlovovské podmiňování strachu..... 21
1.1.3.2. Role amygdaly v procesech podmiňování strachu..... 22
1.1.3.3. Role amygdaly v modulaci paměti, studie na zvířatech..... 24
1.1.3.4. Role amygdaly v modulaci paměti, humánní studie..... 25
1.2. Alzheimerova nemoc..... 29
1.2.1 Historie..... 29
1.2.2. Epidemiologie demencí..... 29
1.2.3. Patofyziologie a patologická anatomie..... 30
1.2.4. Klinický obraz..... 32
1.2.5. Diagnóza Alzheimerovy nemoci..... 32
1.2.6. Terapie Alzheimerovy nemoci..... 33
1.3. Volumetrické techniky: metodika, úskalí měření a možnosti využití..... 37
1.3.1. Historie planimetrie a volumetrie..... 37
1.3.2. Artefakty vznikající při získávání MR obrazu..... 38
1.3.2.1. Variace ve velikosti voxelu..... 38
1.3.2.2. Tloušťka řezu, orientace snímku, 3D rekonstrukce..... 38
1.3.2.3. MR sekvence, pohybové artefakty..... 39

1.3.3. Volumetrické měření 39
1.3.3.1. Manuální segmentace 39
1.3.3.2. Poloautomatická segmentace 44
1.3.3.3. Automatická segmentace 44
1.3.3.3.1. Fluid-registered serial MR 45
1.3.3.3.2. Voxel based morphometry 46
1.3.3.3.3. Integrovaný výpočet posunu anatomické hranice 47
1.3.3.4. Normalizace dat 48
1.3.3.4.1. Věk 48
1.3.3.4.2. Stranová dominance 48
1.3.3.4.3. Pohlaví 49
1.3.3.4.4. Velikost kalvy a mozku 49
1.3.4. MR volumetrie ve výzkumu a praxi 50
1.3.4.1 Alzheimerova nemoc 50
1.3.4.2. Extrapyramidová onemocnění 51
1.3.4.3. Roztroušená skleróza 52
1.3.4.4. Psychiatrická onemocnění 52
1.3.4.5. Epilepsie 53
1.3.4.6. Tumory 54
1.3.4.7. Hydrocefalus 55

2. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST 57
2.1. Cíle práce 57

3. MATERIÁL 58

4. METODA 59
4.1. Neuropsychologické testy 59
4.1.1. Mini mental state examination 59
4.1.2. Bentonův test 59
4.1.3. Test 16 slov 59
4.1.4. Škála neuropsychiatrických příznaků-neuropsychiatric inventory 59
4.1.5. Test identifikace známých a neznámých tváří 60
4.1.6. Test rozeznávání emocí 60

4.2. MR volumetrie..... 60
4.2.1. Amygdala..... 61
4.2.2. Hipokampus..... 61
4.2.3. Pól temporálního laloku..... 62
4.2.4. Přední část gyrus cinguli..... 62
4.2.5. Normalizace dat..... 62
4.3. Volumetrické měření amygdaly na preparátech post mortem..... 62
4.4. Spolehlivost měření..... 63
4.5. Statistická analýza..... 63

5. VÝSLEDKY..... 64
5.1. Porovnání objemů amygdaly a regionálních mozkových objemů..... 64
5.2. Porovnání neuropsychologických testů..... 66
5.3. Korelace atrofie amygdaly a ostatních regionů s neuropsychologickými testy..... 67

6. DISKUZE..... 70
6.1. Význam longitudinálních studií a kontroverzní normalizace dat..... 70
6.2. Srovnání objemů in vivo a post mortem..... 72
6.3. Vztah mezi atrofií mesiotemporálních struktur, MMSE a testy deklarativní paměti.. 73
6.4. Vztah mezi atrofií amygdaly a tíží a frekvencí neuropsychiatrických symptomů..... 74
6.5. Emoční agnózie a její vztah k atrofii amygdaly a dalších mozkových oblastí..... 75

7. ZÁVĚR..... 78

8. LITERATURA..... 79

9. SEZNAM ZKRATEK..... 92

1. ÚVOD

1.1. Anatomie a fyziologie amygdaly

1.1.1. Historie fyziologických a anatomických objevů

Amygdala je struktura mandlovitého tvaru uložená v hloubi temporálního laloku. Její existence je známa od počátku 19. století, kdy byla popsána Burdachem jako skupina buněk, kterou dnes známe jako bazolaterální komplex. Následně byly u člověka a řady dalších živočišných druhů identifikovány další struktury, které bazolaterální komplex obklopují. Amygdala vždy přitahovala pozornost pro stěžejní roli, kterou hraje ve zpracování emocí.

Slovo emoce označuje neurobiologicky složitý koncept reflektující subjektivní zkušenosti a pocity jako je bolest, strach, přání, naděje, nebo různé aspekty individuálního chování na veřejnosti i v soukromí. V minulosti byly emoce považovány za výlučně humánní funkci oddělenou od jiných funkcí centrálního nervového systému (CNS) jako je poznávání nebo smyslové vnímání. Oddělování emocí od kognitivních procesů dlouho přetrvávalo, i když nebyly pochybnosti stran významného vlivu emocí na mentální funkce. Nejvýznamnější posun v biologickém studiu emocí učinil teprve Charles Darwin. V práci „Vyjádření emocí u člověka a zvířat" publikované v roce 1872 Darwin píše, že u emocí existují určité základní rysy, které se vyjadřují chováním u lidí i zvířat stejnou měrou (Darwin 1872). Díky této teorii se začaly závěry o lidských emocích vyvozovat na základě pozorování chování u zvířat. Později William James a C.G. Lange navrhli nezávisle na sobě koncepci, že emoce jsou ve skutečnosti kognitivními reakcemi doprovázejícími fyziologické odpovědi na vnější stimuly (Lange 1887). Vznikla tak James-Langeova teorie emocí.. Podobně jako Darwinovy závěry byly teze Jamese a Langa výchozí pro myšlenku, že emoce lze studovat zkoumáním fyziologické odpovědi na vnější stimuly.

První neurofyziologické teorie se objevily ve dvacátých letech minulého století (Cannon 1927). Cannon za ústřední strukturu vyhodnocující a iniciující emoční odpovědi považoval hypotalamus s jeho projekcemi do kůry a mozkového kmene. Následně Papez po analýze klinických a anatomických dat v roce 1937 k obvodům zapojeným do vyjadřování emocí přiřadil i mediální temporální struktury (Papez 1937). Paul McLean později pojmenoval tyto obvody koncového mozku jako mozek viscerální a poprvé se objevila koncepce limbického systému (McLean 1949). McLean sice amygdalu do limbického systému zahrnul, její roli ve zpracování emocí však rozpoznali teprve Klüver a Bucy, kteří zkoumali behaviorální účinky lezí mediálního temporálního laloku u opic (Klüver a Bucy 1937, 1939). U pozorovaných zvířat se objevily změny v emočním chování, které autoři definovali jako „psychickou slepotu" a dnes jsou známy jako Klüver-Bucyho syndrom. V těchto experimentech se však jednalo o rozsáhlá poškození amygdaly,

hipokampu i přilehlých kortikálních oblasti. Weiskrantz později prokázal, že při lezích omezených na oblast amygdaly lze dosáhnout podobných výsledků, jaké zaznamenali Klüver a Bucy (Weiskrantz a spol. 1956). Vznikla tak koncepce vyčleňující amygdalu jako ústřední strukturu ve zpracování emocí. Weiskrantz prokázal, že amygdala je základní součástí neuronálních obvodů, které se podílejí na vytváření emocí a odpovídajících behaviorálních odpovědí na výrazné vnější stimuly. Poznatky o emocích se dostaly na novou úroveň s rozvojem studií zabývajících se podmiňováním strachu.

Podmiňování strachu je jednoduché pavlovovské podmiňování, v němž je neutrální stimulus jako je tón nebo světlo, párován s negativním stimulem, jako je elektrošok do planty pokusného živočicha. Při opakovaném párování dochází zpravidla při neutrálním stimulu k podobné behaviorální odpovědi, jaká by byla vyvolána při samostatném působení nepříjemného stimulu. Charakteristická odpověď na strach sestává většinou ze ztrnutí-zastavení pohybu- anglicky „zmrznutí"- freezing, pocení a změn v srdeční frekvenci a tlaku. U člověka dochází i ke kognitivním účinkům jako je pocit hrůzy a beznaděje ve spojení se zmíněnými autonomními reakcemi. Toto naučené chování se rychle osvojuje a je dlouhodobé. Jednoduchá povaha pokusů a snadno měřitelné fyziologické změny, které strach doprovázejí, učinily ze studií podmiňování strachu velmi atraktivní model pro výzkum učení a konsolidace paměti. Vzhledem k fyziologickým podobnostem mezi humánním a zvířecím strachem je podmiňování strachu považováno za důležitý faktor při vzniku úzkostných poruch u člověka. Existuje značné množství prací zabývajících se rolí amygdaly ve vytváření pocitu strachu a jeho průvodních jevů a vztahu emocí k učení a paměťovým procesům obecně. I když stran přesné role struktur zúčastněných v procesu vytváření strachu panují rozpory, není pochyb o účasti amygdaly a jejích aferentních a eferentních projekcí.

1.1.2. Poznámky k anatomii amygdaly

Naše snahy o porozumění roli amygdaly v procesu vytváření emocí jsou omezeny abstraktní povahou emocí jako takových. Bilaterální poškození amygdaly se u člověka vyskytuje extrémně vzácně. Experimenty na zvířecím modelu jsou na druhé straně limitovány skutečností, že zvířata nemohou své pocity „sdělovat". Práce zkoumající roli amygdaly v emočních procesech jsou proto většinou studiemi vyvolaného strachu u zvířat. Nejvíce funkčních poznatků máme z těchto experimentů, proto základem našeho anatomického přehledu je amygdala u potkana. I když existuje mezi amygdalou potkana a člověka řada analogií, existují zásadní odlišnosti v organizaci a velikosti jednotlivých podjader. V experimentech na potkanech je používáno názvosloví, ukázané na obr. 1a. Přehled anatomie amygdaly člověka je znázorněn na obr. 1b a 1d.

1.1.2.1. Podjádra amygdaly

Amygdalární komplex, umístěný v mediální části temporálního laloku zahrnuje 13 podjader. Podjádra u humánní amygdaly jsou dále rozdělena na další části mající rozsáhlá internukleární a intranukleární spojení (Petrovický 2002, ten Donkelaar 2001, Petrovický 2002b). Podjádra lze rozlišit na základě cytoarchitektoniky, histobiochemie a spojení, která vytvářejí. Podle nomenklatury Price a spol. (Price a spol. 1987) se amygdalární podjádra dělí do tří skupin:

1. hluboká podjádra bazolaterální skupiny: subnucleus lateralis, subnucleus basalis a subnucleus basalis accesorius
2. povrchní neboli kortikální skupina podjader, která zahrnuje subnucleus corticalis a subnucleus tracti olfactorii lateralis
3. centromediální skupina, skládající se z subnucleus medialis a centralis
4. skupina podjader, kterou do žádné z těchto skupin zařadit nelze; zahrnují vmezeřené skupiny buněk a amygdalohipokampální oblast

1.1.2.1.1. Bazolaterální podjádra

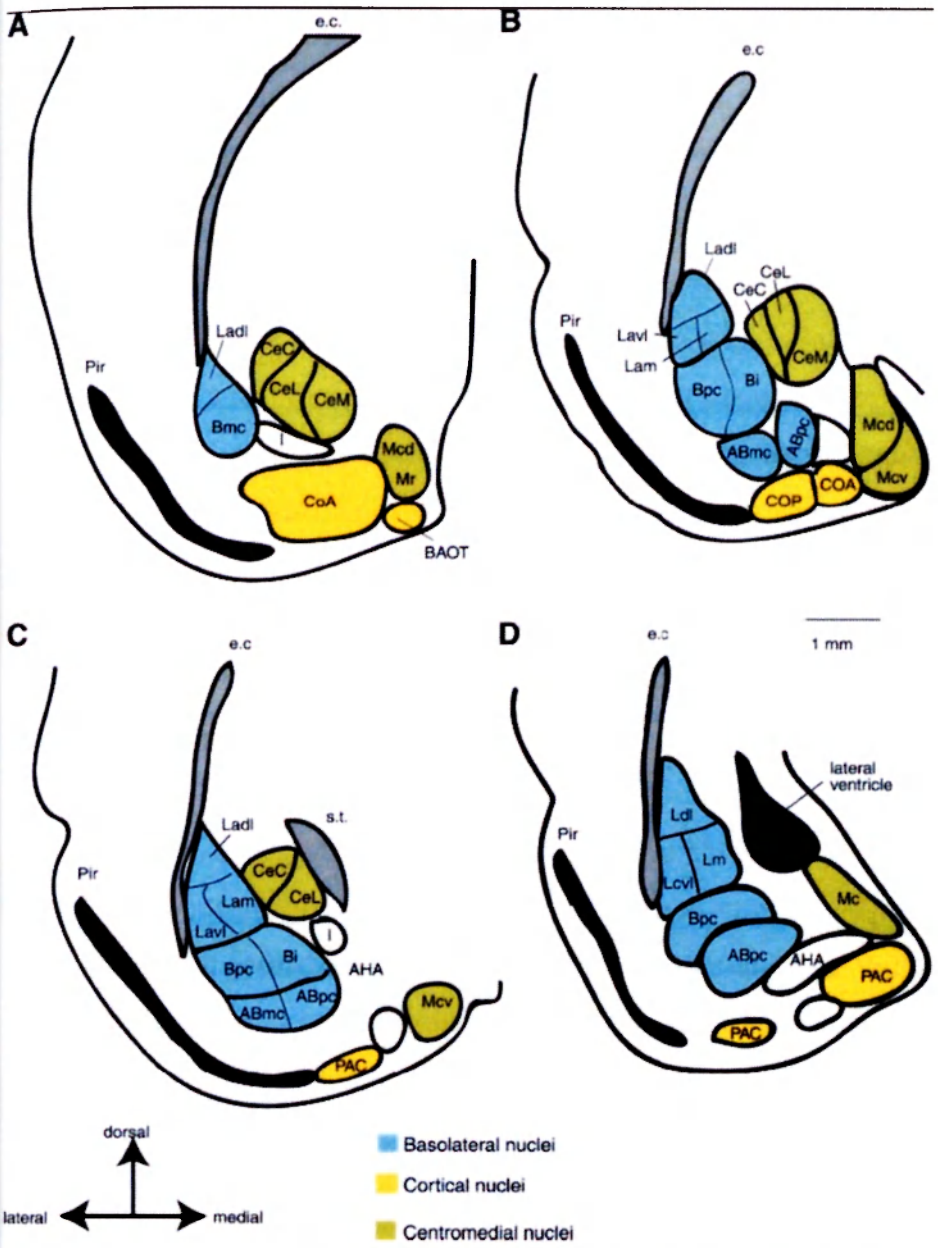
Bazolaterální neboli hluboká podjádra obsahují subnucleus lateralis, basalis, které je někdy nazýváno subnucleus basolateralis a subnucleus basalis accesorius, které se někdy nazývá subnucleus basomedialis. Tato tři podjádra se společně většinou označují jako bazolaterální komplex. Subnucleus lateralis je v amygdale umístěno dorzálně a přiléhá ventrálně na subnucleus basalis. Subnucleus lateralis je ohraničeno capsulou externou a mediálně subnucleus centralis. Má tri části: malobuněčnou dorzolaterální část, velkobuněčnou část ventrolaterální a mediální část. Subnucleus basalis je umístěno ventrálně k subnucleus lateralis a je rozděleno na rostrální magnocelulární a kaudální intermediální a malobuněčnou část. Subnucleus accesorius se nachází před subnucleus basalis v sousedství amygdalohipokampální oblasti. Je složeno z velkobuněčné části, intermediální části a malobuněčné části.

1.1.2.1.2. Kortikální podjádra

Druhou skupinou jsou povrchová podjádra. I když jsou tyto struktury nazývány jako amygdalární podjádra, mnohá z nich mají kortikální charakter. Jsou umístěna na povrchu mozku a mají vrstevnatou strukturu. Jedná se o subnucleus tracti olfactorii lateralis, subnucleus tracti olfactorii accesorius, bed nucleus tracti olfactorii acessorii, subnucleus corticalis anterior a posterior a periamygdalární kortex. Bed

nucleus tracti olfactorii accesorii je v rostrální části amygdalárního komplexu, kde hraničí laterálně se subnucleus corticalis anterior. Subnucleus corticalis anterior je vrstevnatá struktura, lokalizovaná vůči subnucleus tracti olfactorii lateralis rostrálně a subnucleus medialis kaudálně.

Subnucleus corticalis posterior je třívrstevná struktura, umístěná v nejkaudálnějších částech amygdaly, kde hraničí s amygdalohipokampální oblastí dorzálně a periamygdalární kůrou laterálně. Periamygdalární kůra se nachází ventrálně k subnucleus basalis a je rozdělena na tři podčásti: periamygdalární kůru, pars medialis a pars sulcalis.



Obr. 1a. Podjádra amygdalárního komplexu u potkana. Koronální řezy jsou znázorněny od rostrálních (A) po kaudální (D). Podjádra jsou rozdělena do tří skupin, jak bylo popsáno v textu. Modře znázorněna jsou podjádra bazolaterální skupiny, žlutě kortikální podjádra, zeleně centromediální podjádra a bílé skupiny tvořící zbývající oblasti, vysvětlivky: ABmc, subnucleus (sbncl.) basalis accesorius, magnocelulární část, Abpc, sbncl. basalis accesorius, parvocelulární část, Bpc, sbncl. basalis, magnocelulární část, e.c., capsula externa, Ladl, subnucleus lateralis, laterální část, Lam, sbncl. lateralis, mediální část, Lavl, sbncl. lateralis, ventrolaterální část;Lm, sbncl.

lateralis, mediální část, Ldl, sbncl. lateralis, dorsolaterální část, Mcd, sbncl. medialis, dorzální část, Mcv, sbncl. medialis , ventrální část, Mr,sbncl. medialis, rostrální část, Pir, cortex piriformis, s.t., stria terminalis, CeA subnucleus centralis, CeC kapsuární část, CeL laterální část, CeI intermediální část, CeM, mediální část, CoA sbncl. corticalis anterior, CoP sbncl. corticalis posterior, PAC cortex periamygdalaris, BAOT bed nucleus tracti olfactorii accesorii, Bmc sbncl. basalis, magnocelulární část, Bi sbncl. basalis, intermediální část, AHA area amygdalo-hippocampalis, I vmezeřená jádra; převzato ze Sah a spol. 2003.

1.1.2.1.3. Centromediální podjádra

Centromediální skupina podjader se nachází v dorzomediální části amygdalárního komplexu a sestává z centrální, mediální a amygdalární části bed nucleus striae terminalis (BNST). Tradičně byla tato podjádra slučována s kortikálními podjádry. Byla však vyslovena hypotéza (McDonald a spol. 1998), že centrální a mediální podjádra a BNST mají histochemické a vývojové charakteristiky, které jsou od kortikálních podjader odlišné, podrobněji viz extended amygdala. Centrální podjádro je umístěno dorzomediálně v rostrální části amygdaly ohraničené laterálně bazolaterálním komplexem, dorzálně globus pallidus a mediálně stria terminalis. Má čtyři části: kapsulární, laterální, intermediální a mediální. Mediální část se nachází u povrchu mediálně ohraničená tractus opticus; začíná v úrovni subnucleus lateralis tracti olfactorii a zasahuje kaudálně. Má čtyři podčásti: rostrální, centrální (dorzální a ventrální) a kaudální.

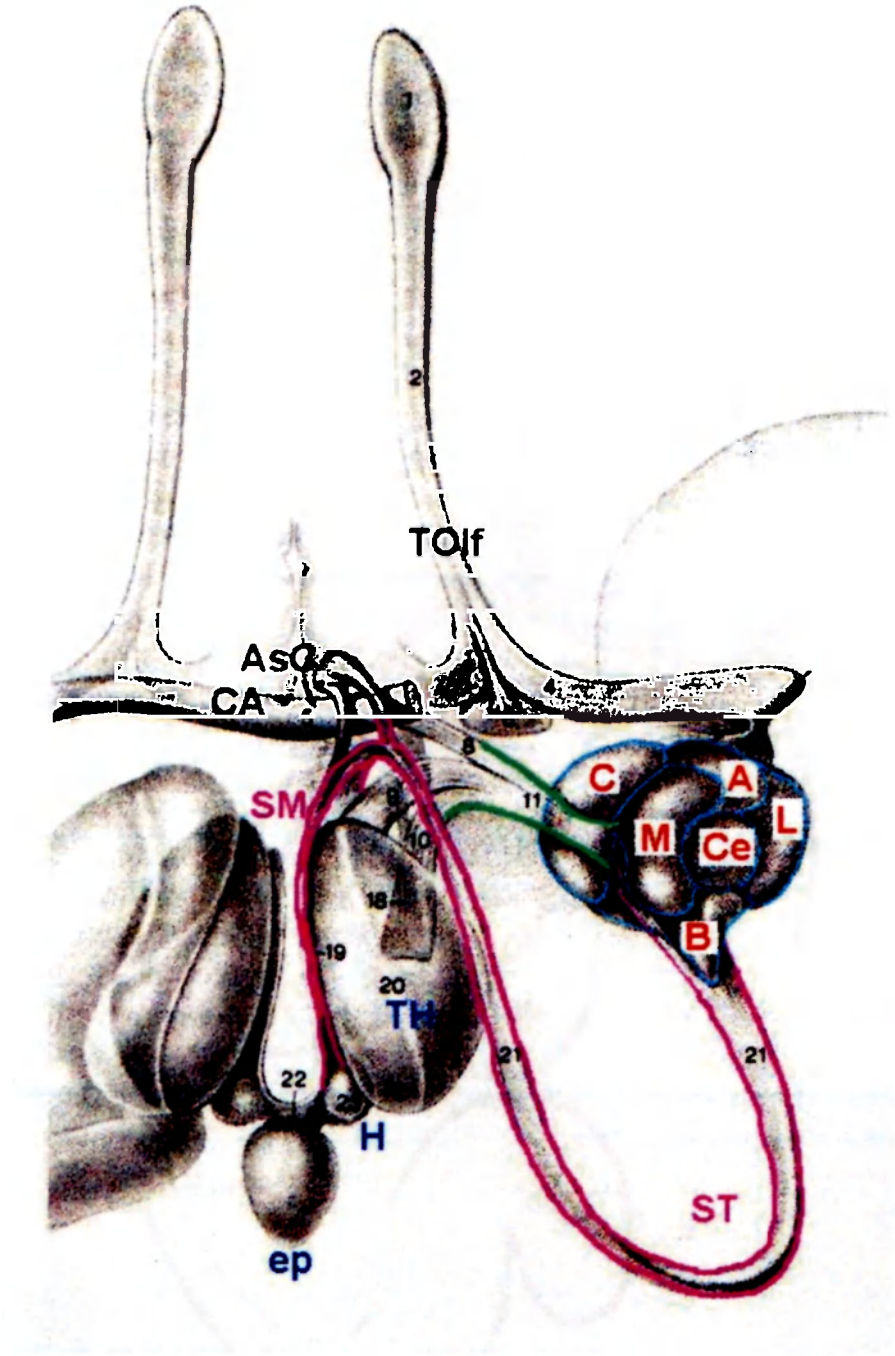
1.1.2.1.4. Jiná amygdalární podjádra

Mezi podjádra tvořící zbývající amygdalární oblasti je řazena area amygdalaris anterior, area amygdalo-hippocampalis a vmezeřená podjádra. Area amygdalo-hippocampalis je nejkaudálnějším z amygdalárních podjader a skládá se z mediální a laterální části. Vmezeřená podjádra jsou malé skupiny neuronů, které se nacházejí ve shlucích uvnitř svazků vláken oddělujících jednotlivá amygdalární podjádra.

1.1.2.1.5. Extended amygdala

Ačkoliv výše uvedená klasifikace je všeobecně přijímána pro experimentální zvířata, pro amygdalární komplex člověka je užíván jiný typ dělení. Heimer a další autoři ukázali v histochemických studiích, že centromediální amygdala pokračuje a je rozšířena rostrálně a mediálně (Heimer a spol. 1997, Heimer 2000, Alheid a Heimer 1988, 1995). Poukázali na skutečnost, že amygdalární buňky pokračují i do stria terminalis (obr. 1b), do BNST a do kaudální oblasti substantia innominata. Obě zmíněné oblasti

mají podobnou histochemii i podobná eferentní spojení. Zastánci rozšíření o tyto oblasti považují tyto struktury za součást amygdalárního komplexu. Bylo navrženo, aby byl celý komplex pojmenován



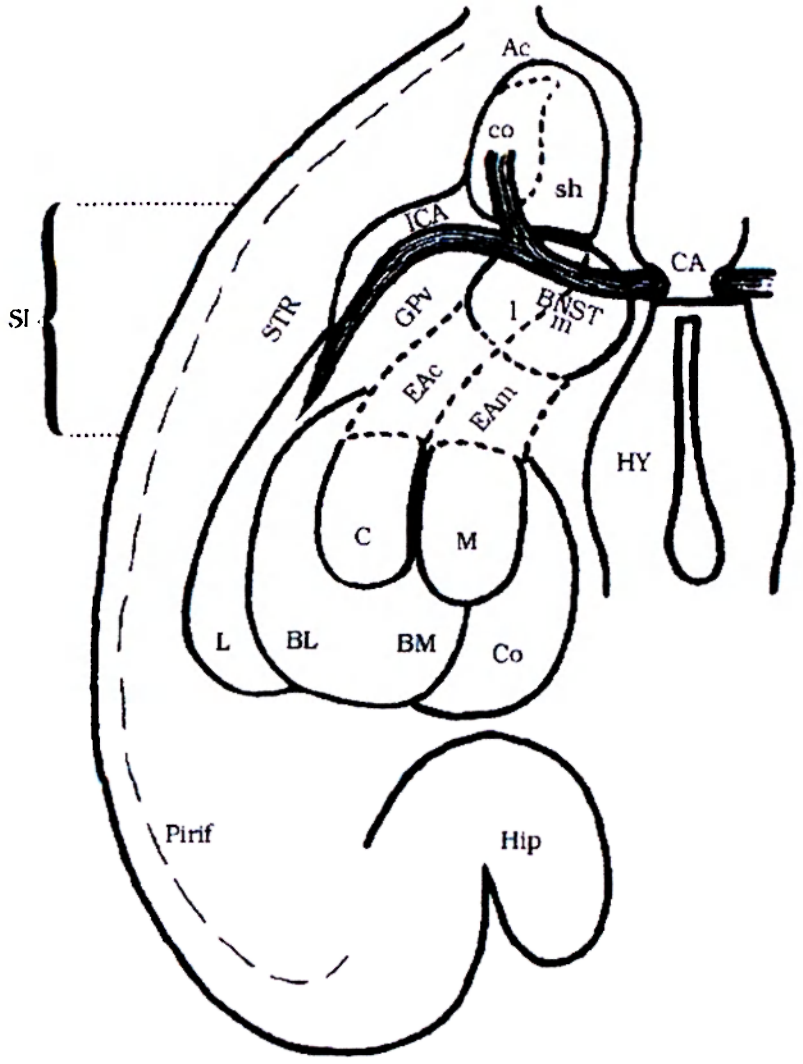
Obr. 1b, amygdala a okruh stria terminalis
1 Bulbus, olfactorius
2 Tractus olfactorius
3 Stria olfactoria medialis
4 Stria olfactoria lateralis
5 Comissura anterior
6. Tuberculum olfactorium
7 Limen insulae
8 Bandeletta diagonalis
9 Pedunculus thalami inferior
10 Fasciculus telencephalicus medialis
11 Fibrae amygdalofugales ventrales
12 Nucleus corticalis
13 Nucleus anterior
14 Nucleus lateralis
15 Nucleus centralis
16 Nucleus medialis
17 Nucleus basalis (accesorius)
12-17 corpus amygdaloideum
18 Area hypothalamica lateralis
19 Stria medullaris thalami
20 Nucleus medialis thalami
21 Stria terminalis
22 Commissura habenulae
23 Nuclei habenulae,
(převzato z Petrovický 2002)

extended amygdala.

Swanson a Petrovich (Swanson a Petrovich 1998) připomínají, že podjádra amygdalárního komplexu jsou strukturálně a funkčně heterogenní skupinou, která byla roztříděna arbitrárně. Rozdělují amygdalární podjádra do čtyř funkčních systémů: frontotemporálního, autonomního, hlavního čichového a přídatných čichových. *Bazolaterální podjádra* jsou embryologicky kortikálního původu. Jejich aferenty i eferenty je spojují s <u>částí frontotemporálního systému</u>.

Centrální a mediální podjádra, embryologicky striatálního původu obsahují buňky morfologicky obdobné buňkám ve striatu a vytvářejí mnohočetná spojení s oblastmi zapojenými do autonomní kontroly. *Podjádra kortikální* jsou hlavními cíli čichových projekcí a jsou součástí hlavního a vedlejších čichových systémů.

Toto dělení podjader dělí amygdalární komplex na oddělené funkční systémy a doplňuje se dobře s vývojovým původem zmíněných struktur. Bazolaterální podjádra představují frontotemporální, centromediální podjádra autonomní a kortikální podjádra oba dva čichové systémy.



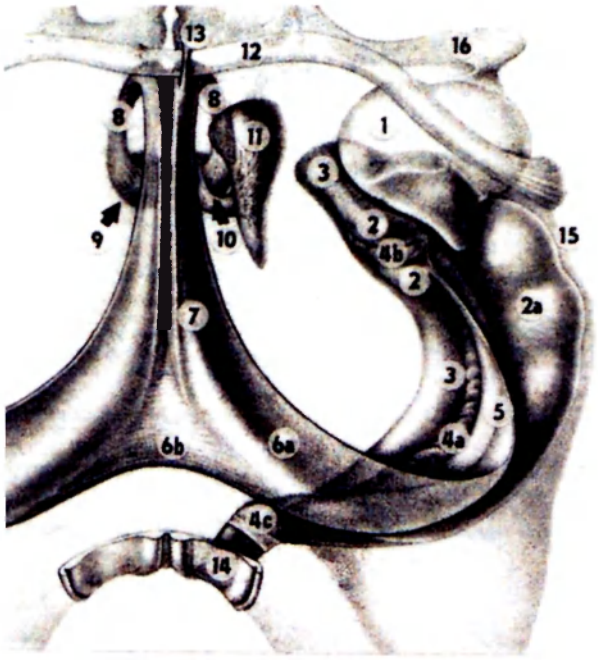
Obr 1c. Nové dělení amygdaly na jednotlivá podjádra v horizontálním řezu; (Pro zjednodušení poměrů v řezu mozkem je zachycen stav u potkana, kde bylo nové dělení poprvé popsáno.)
Ac - ncl. accumbens, BL - subncl. basolateralis amygdalae, BM - subncl. basomedialis amygdalae, BNSTl - bed nucleus striae terminalis, pars lateralis, BNSTm - bed nucleus striae teminalis, pars medialis, C subncl. centralis amygdalae, CA comissura anterior, co - „core" oblast v nucleus acumbens, Co – subncl. corticalis amygdalae, EAc - extended amygdala, pars centralis, EAm - extended amygdala, pars medialis, GPv – pallium ventrale, Hip – hippocampus, HY hypothalamus, ICA - ncl. interstitialis commissurae anterioris, L - subncl. lateralis amygdalae, M - subncl. medialis amygdalae, Pirif - cortex piriformis, sh – „shell" oblast nuclei accumbentis, STR striatum SI substantia innominata (převzato z Petrovický 2002)

1.1.2.2. Aferentní a eferentní dráhy amygdaly

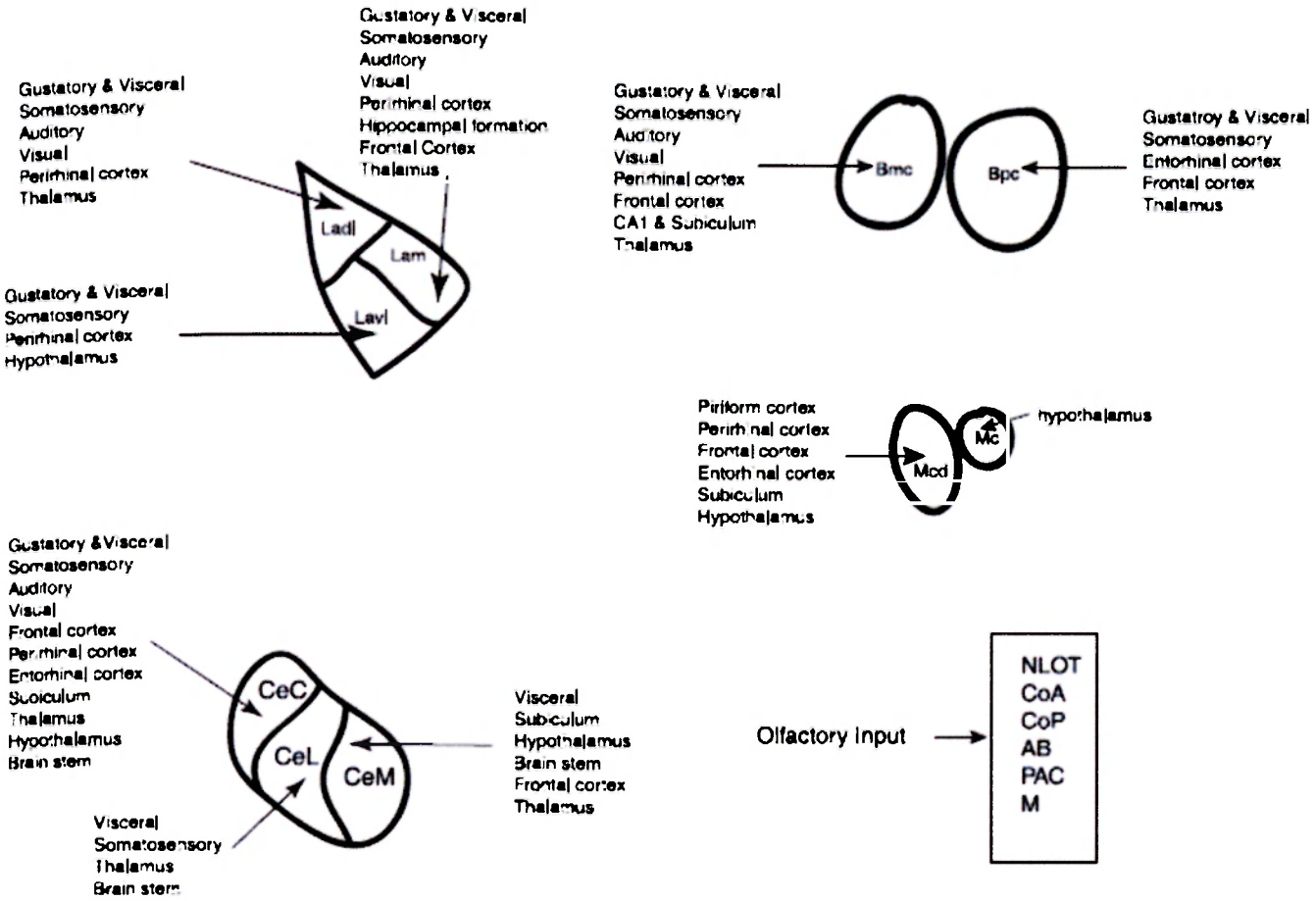
Údaje o aferentních a eferentních spojeních amygdalárního komplexu pocházejí z anatomických studií využívajících anatomické antegrádní a retrográdní značící techniky. Tyto studie prokázaly, že každé amygdalární podjádro získává vstupy z mnohočetných a rozdílných oblastí mozku. Eferentní projekce z amygdaly jsou široké a zahrnují jak kortikální, tak subkortikální oblasti (Pitkänen 2000). Stran anatomických drah amygdaly existuje rozsáhlá literatura. Experimentální práce provedené na potkanech, kočkách a opicích odhalily značnou podobnost vstupních i výstupních drah u všech těchto tří živočišných druhů.

V závislosti na charakteru přicházející informace mohou být vstupy do amygdaly rozděleny na ty, které pocházejí z kortikálních a talamických struktur a na ty, které pocházejí z hypotalamu nebo mozkového kmene. Kortikální a talamické vstupy dodávají informace ze smyslových orgánů a drah a ze struktur spojených se systémy paměti. Hypotalamické a kmenové vstupy přicházejí z oblastí zapojených do procesů vytváření vzorců chování a do autonomní odpovědi.

Hlavním zdrojem smyslových informací pro amygdalu je mozková kůra (McDonald a spol. 1998). Tyto projekce jsou glutamátergní a pocházejí především z páté vrstvy pyramidových buněk. Většina je ipsilaterálních a vstupuje do amygdaly skrze capsula externa (Mascagni a spol. 1993). Kortikální projekce mají převážně původ v asociačních oblastech a přenáší zpracovávanou informaci pomocí série kortiko-kortikálních spojení, která mají původ v primární smyslové kůře. Tyto vstupy mohou být rozděleny na vstupy, které přepojují informaci specifickou pro určitý smysl, vstupy které přinášejí informace z více smyslových orgánů a vstupy, které pocházejí ze systémů paměti mediálního temporálního laloku. Různé vstupy do amygdaly jsou ukázány na obr.2



Obr.1d, pohled na amygdalu a hipokampus. 1 – amygdala, 2 - g. uncinatus (uncus g. pHip), 3 – subiculum, 4a- g. dentatus, 4b - benderella Giacomini (limbus G.), 4c - g. fasciolaris, 5 -fimbria hippocampi, 6a- crus fornicis, 6b- commissura fornicis, 7 - corpus fornicis, 8 - columna fornicis, 9 - corpus mamillare, 10 -tr. mamillo-thalamicus, 11 - ncl. ant. thalami, 12 -com. anterior, 13 -fornix precommissuralis + septum, 14 - indusium griseum et striae long. corporis callosi, 15 - temporální roh postranní komory a cortex temporalis, 16 - stria olfactoria lateralis (jde přes limen insulae k amygdale); (převzato z Petrovický 2002)



Obr. 2. Souhrnné schéma vstupních drah do amygdalárního komplexu, vysvětlivky viz obr. 1, (Sah a spol. 2003)

1.1.2.2.1. Jednoduché a mnohočetné smyslové vstupy

Amygdala získává vstupy ze všech smyslových orgánů, tj. čichového, somatosenzorického, chuťového a viscerálního, sluchového a zrakového.

Čichové projekce přicházejí z bulbus olfactorius, bulbus olfactorius accesorius a z primární čichové kůry. Bulbus olfactorius projikuje především do subnucleus lateralis bulbi olfactorii nebo do subnucleus corticalis anterior a do periamygdalárního kortexu. Bulbus olfactorius accesorius projikuje do BNST a subnucleus medialis a subnucleus corticalis posterior. Cortex piriformis a subnucleus olfactorius anterior mají projekce do subnucleus lateralis, do subnucleus basalis a subnucleus basalis accesorius. Nucleus dorsalis endopiriformis vedle toho projikuje do všech kortikálních podjader amygdaly a rovněž do subnucleus lateralis tracti olfactorii, periamygdalární kůry a dílem i do subnucleus medialis (mediální amygdaly). Všechny struktury podílející se na čichové dráze mají tedy své projekce do amygdalárního komplexu.

Co se *somatosenzorických* vstupů týče, existuje jen málo projekcí, které by pocházely přímo ze somatosenzorických areí. Většina aferentních spojení se dostává do amygdalárního komplexu přes dysgranulární parietální inzulární kortex. Tyto projekce míří na subnucleus lateralis, basalis a centralis. Somatosenzorická informace přichází do amygdalárního komplexu rovněž prostřednictvím projekcí z nucleus parabrachialis mozkového kmene a talamických jader, mediální části corpus geniculatum mediale a nucleus internuclearis posterior, u kterých se předpokládá, že umožňují přenos nociceptivní informace (Bernard a spol. 1989). Vstupy vycházející z nucleus internuclearis posterior přicházejí do všech částí laterální amygdaly, inervují však rovněž subnucleus basalis accesorius a mediální část subnucleus centralis (Linke a spol. 2000).

Primární *chuťové a viscerální* oblasti v přední a zadní inzulární kůře vysílají silné projekce do dorzální části laterální amygdaly, do subnucleus basalis posterior a do subnucleus centralis. Chuťové a viscerální informace přicházejí rovněž ze subkortikálních struktur a obdobně jako u somatosenzorických projekcí se kortikální a subkortikální vstupy v amygdalárním komplexu sdružují (McDonald a spol. 1998). Vstupy z mediální části nucleus ventralis posterior, talamického chuťového jádra, končí v subnucleus lateralis, basalis a centrolateralis. Vstupy z nucleus parabrachialis, v němž končí projekce z nucleus tracti solitarii míří na subnucleus centrolateralis.

Sluchová a vizuální informace se do amygdaly dostává obdobně spíše přes asociační oblasti než z primárního kortexu. U těchto drah se má za to, že jsou obzvláště významné pro podmiňování strachu. Subkortikální sluchové vstupy se přepojují v corpus geniculatum mediale a míří do oblastí subnucleus lateralis. Vizuální kortikální projekce jsou podobně jako u sluchových vstupů do amygdalárního komplexu přepojovány jak v talamu, tak ve vizuálním neokortexu (Shi a spol. 2001). Kortikální projekce přecházejí přes kaskádu struktur směrem na amygdalu, hlavně přes oblast Te2 (u potkana). Tato vlákna končí v dorzální části subnucleus lateralis, subnucleus centrolateralis a některé v magnocelulární části subnucleus basalis.

Smyslová informace sdružená z více smyslových orgánů je předtím, než dosáhne amygdalárního komplexu, přepojena v několika možných lokalitách. Patří mezi ně prefrontální kortex, cortex perirhinalis a hipokampus. Prefrontální kortex je hlavním zdrojem projekcí do amygdalárního komplexu. V prefrontálních oblastech se sdružují informace ze všech smyslových orgánů, z nichž mnohé jsou součástí vytváření vzorců chování a vazby činnosti na odměnu, jak bylo prokázáno v experimentu u potkana (Rolls 1999). Hlavním cílem aferentních spojení z prefrontálního kortexu je subnucleus basalis, byly však popsány i projekce do subnucleus lateralis a basalis accesorius, centralis a mediálních podjader.

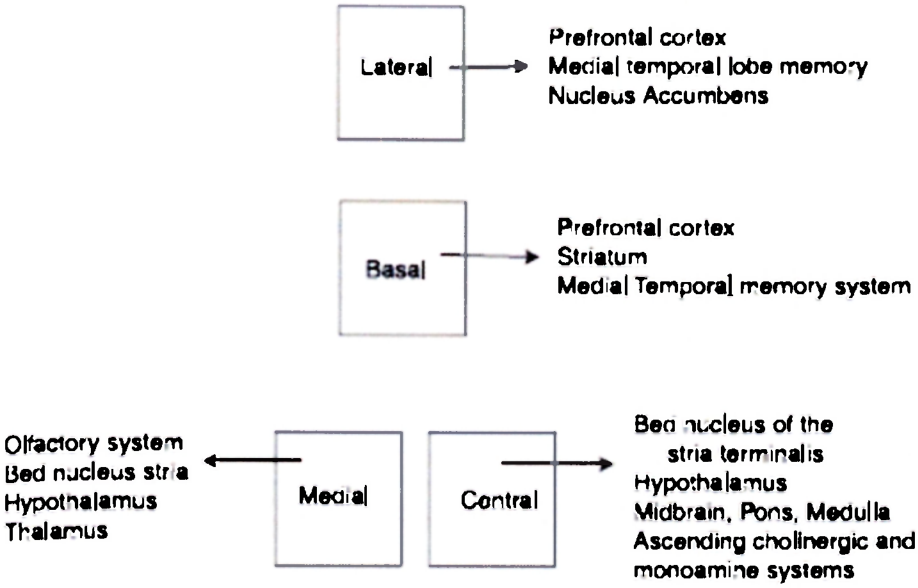
Oblasti spojené s dlouhodobou deklarativní pamětí zahrnují peririnální kortex, entorinální kortex a samotný hipokampus. S těmito strukturami má amygdala silné a reciproční projekce. Mediální část subnucleus lateralis získává nejvýznamnější projekci z peririnálního kortexu, byly však popsány i

projekce do subnucleus basalis a corticalis (Shi a spol. 1999). Entorinální kůra oproti tomu projikuje do většiny amygdalárních podjader. Hipokampální vstupy do amygdaly většinou pocházejí ze subikula a i když je jejich hlavním cílem subnucleus basalis, je touto cestou inervována i většina ostatních podjader.

Souhrnně lze říci, že amygdala získává informace ze všech smyslových orgánů. Tyto vstupní informace končí v amygdalárním komplexu na všech úrovních, jak v oblastech tradičně považovaných za vstupní oblasti amygdaly (bazolaterální komplex a kortikální podjádra), tak v tradičně výstupních oblastech, tj. v centromediálních podjádrech. Mezi jednotlivými smyslovými drahami existuje značná konvergence. Vezmeme-li v úvahu současný přístup amygdaly k informacím z mediálních temporálních paměťových systémů, lze říci že amygdalární komplex je v ideální poloze, aby zde mohly vznikat asociace mezi přicházejícími smyslovými vjemy a v minulosti již učiněnou zkušeností. Vedle smyslové aferentace získávají subnucleus centralis, medialis a lateralis důležité vstupy z hypotalamu, zatímco ostatní amygdalární oblasti odtud mají projekce jen velmi skrovné. Co se aferentních spojení z mozkového kmene týče, hlavním cílem pro mnohočetné vstupy z mezencefala, pontu a oblongaty je subnucleus centralis. Jiná podjádra z těchto oblastí téměř žádné projekce nemají.

1.1.2.2.2. Eferentní spoje

Amygdalární podjádra vysílají četná spojení do kortikálních, hypotalamických a kmenových oblastí. Do kortikálních smyslových oblastí jsou projekce z amygdaly nevelké a pocházejí z kortikální a bazolaterální amygdaly. Peririnální oblast podobně jako jiné části frontální kůry, které do amygdaly projikují, získávají reciproční spojení se subnucleus lateralis, basalis a basalis accesorius, medialis a periamygdalární kůrou. Kortikální jádra, do nichž směřují čichové projekce, vysílají významná reciproční spojení zpět do čichové kůry. Bazolaterální komplex, subnucleus lateralis, basalis a basalis accesorius, má významné projekce do systémů paměti mediálního temporálního laloku s aferenty do hipokampu a peririnální kůry. Široké projekce byly rovněž popsány do nucleus accumbens (Pitkänen 2000, Petrovich a spol. 2001). Podobně jako subnucleus lateralis, projikuje subnucleus basalis též.



Obr. 3. Souhrnné schéma výstupních drah z amygdalárního komplexu, Sah a spol. 2003

do hipokampu, vedle toho však i do prefrontální kůry, nucleus accumbens a talamu. Eferenty z bazolaterálního komplexu pocházejí z velkých neuronů a má se za to, že jsou glutamátergní.

Jak již bylo zmíněno výše, je amygdala součástí emoční odpovědi, zejména na strach a hraje klíčovou roli při podmiňování strachu. Tyto odpovědi jsou u experimentálních zvířat charakterizovány ztrnutím pohybu – freezingem a dalšími reakcemi, jako je potenciace poplašné reakce, uvolňování stresových působků a změny v srdeční frekvenci a krevním tlaku (Davis a spol. 1994). Aktivace centrálního podjádra stimuluje vegetativní jádra v mozkovém kmeni a tím vyvolává reakce, které kontrolují autonomní systém nebo stimuluje hypotalamická jádra, která kmenová i míšní centra ovlivňují. Mediální část centrálního podjádra vysílá významné projekce do hypotalamu, bed nucleus striae terminalis a několika jader v mezencefalu, pontu a oblongatě. Projekce do mozkového kmene se rozdělují do tří hlavních oblastí: periakveduktální šeď, která je centrem pro vokalizaci, poplašné reakce, potlačování bolesti a vlivu na kardiovaskulární systém, parabrachiální jádro a nucleus tracti solitarii, které jsou spojeny s vagálním systémem. Hypotalamus obsahuje skupinu jader, která mají významný vliv na koordinaci příjmu potravy, reprodukce a obranného chování. Mediální a kapsulární součást centrálního podjádra inervují především dorzolaterální a kaudolaterální oblasti hypotalamu, které vysílají projekce do skupin buněk autonomního nervového systému v mozkovém kmeni a míše. Eferentní spojení z laterální části centrálního podjádra a z amygdalárních podjader spjatých s čichovým systémem do těchto jader též projikují. Amygdala inervuje v hypotalamu ještě další skupiny jader, především ta, která jsou zapojena do kontroly chování. Ventromediální podjádro hyppotalamu, které se podílí na reprodukčním chování, je inervováno podjádry napojenými na amygdalární čichové spoje, zejména mediálním, posteriorním bazálním podjádrem a posterolaterálním kortikálním podjádrem. Mediální podjádro projikuje též do

UVI KNIHOVNA

hypotalamické neuroendokrinní oblasti, zejména do předního paraventrikulárního jádra. K těmto přímým projekcím do hypotalamu má centrální amygdala silné projekce přepojené i v bed nucleus striae terminalis rovněž do hypotalamu. Dále jak centrální amygdala, tak bed nucleus striae terminalis mají silné projekce do ascendentních monoaminergních a cholinergních neuronových skupin. Jedná se o noradrenergní locus coeruleus, dopaminergní substantia nigra a ventrální tegmentální oblast, serotoninergní raphe a cholinergní nucleus basalis. Tyto skupiny neuronů inervují rozsáhlé oblasti předního mozku a mediálního temporálního laloku stejně jako samotnou amygdalu. Přehled eferentních drah je na obrázku č. 3.

Spíše než rychlou od bodu k bodu postupující excitací prováděnou glutamatergními aferentními spoji přispívají ascendentní systémy modulačními vstupy, které mění informaci postupující přes veliká seskupení buněk CNS. Vysoký počet neuronů v mediální části centrálního a mediálního podjádra je GABAergní a tyto projekce z centrálního podjádra jsou pokládány za inhibiční (Pitkänen a Amaral 1994). Funkčně vede aktivace neuronů centrálního podjádra u krysy k vzestupu krevního tlaku a srdeční frekvence.

1.1.2.2.3. Intra-amygdalární spoje

Antegrádní metody prokázaly, že amygdala má rozsáhlé intranukleární a internukleární spoje (Krettek a spol. 1978). Výsledky těchto prací naznačují, že sensorická informace vstupuje do amygdaly skrze bazolaterální podjádro, je lokálně zpracována a potom zpravidla postupuje v latero-mediálním směru do centromediálních podjader, která fungují jako podjádra výstupní. O fyziologii synapsí těchto amygdalárních okruhů toho přesto mnoho nevíme, zejména pak, jak tyto neuronální sítě integrují přicházející informace. Anatomické spoje mezi jednotlivými amygdalárními podjádry byly podrobně popsány (Pitkänen 2000).

V laterálním podjádře byla popsána rozsáhlá rostrokaudální spojení stejně jako mezi jeho jednotlivými částmi. Dorzolaterální oblast laterálního podjádra projikuje do mediální oblasti a do laterálních částí laterální části. Jak již bylo popsáno výše, jednoduché smyslové podněty vstupují do laterálního podjádra na jeho laterální straně, zatímco mnohočetné smyslové-polymodální aferentní vstupy a projekce ze systému deklarativní paměti se omezují převážně na jeho mediální část. Přítomnost intranukleárních spojů mezi laterální a mediální částí laterálního podjádra naznačuje, že mediální část laterálního podjádra by mohla být místem integrace smyslové informace a hodnocení zkušenosti z minula. Laterální část vysílá rozsáhlé projekce do bazálních a přídatných bazálních podjader a do kapsulární části centrálního podjádra. Z těchto projekcí je nejvýznamnější projekce do subnucleus basalis accesorius. Laterální jádro projikuje také do periamygdalární kůry. Všechny tyto oblasti s výjimkou centrálního podjádra vysílají reciproční spojení zpět. Stojí za povšimnutí, že většina z těchto recipročních projekcí

končí v mediální a ventrolaterální části laterální amygdaly, zatímco dorzolaterální oblast je vynechána. Tato reciproční spojení jsou skrovná ve srovnání s intranukleárními latero-mediálními spojeními popsanými výše. Většina projekcí směřujících do laterální nebo z laterální amygdaly vytváří asymetrické synapse, zpravidla excitační. Subnucleus basalis a subnucleus basalis accesorius, která mají silnou aferentaci z kortexu, mají rozsáhlá intranuklární a internukleární spojení. V rámci subnucleus basalis mají všechny jeho podčástí rozsáhlé rostrokaudální spoje. Jeho parvocelulární část rozsáhle projikuje do části magnocelulární (Savander a spol. 1995). Nejvýznamnější projekce ze subnucleus basalis je do mediální části subnucleus centralis. Tato aferentace vytváří v subnucleus centralis asymetrické synapse se spinami a dendrity a je proto pokládána za glutamátergní (Paré a spol. 1995). Amygdalární projekce v hypotalamu a mozkovém kmeni, které jsou zodpovědné za převod informací z amygdaly na autonomní nervový systém, pocházejí především z mediální části subnucleus centralis. Proto projekce ze subnucleus basalis do subnucleus centralis hrají rozhodující roli při kontrole vystupující informace z amygdalárního komplexu (Savander a spol. 1996). Subnucleus basalis accesorius má rozsáhlá rostrokaudální spojení a vysílá aferenty do subnucleus lateralis, subnucleus centralis a mediální části. Subnucleus centralis, ve kterém jsou hlavní výstupní amygdalární jádra, přijímá aferentaci ze všech amygdalárních podjader, avšak jeho zpětné projekce k těmto podjádrům jsou velmi chudé. Amygdalární aferenty do centrálního podjádra končí převážně v jeho mediální a kapsulární části (Jolkkonen a Pitkänen 1998).

Uvnitř subnucleus centralis jsou opět rozsáhlá intra- a internuklární spojení, a to mezi jeho všemi čtyřmi podčástmi. Kapsulární a laterální část centrálního podjádra významně projikují do mediální části a částečně i do části intermediální. Mediální část rozsáhle projikuje mimo amygdalu, má však zároveň i určité projekce do kapsulární části. Laterální část centrálního podjádra, která vytváří největší projekce do jiných oblastí v podjádře, přijímá několik zpětných spojení. Je zajímavé, že laterální část přijímá extraamygdalární vstupy jak z kortikálních, tak subkortikálních zdrojů (Pitkänen 2000), což naznačuje, že by rovněž mohla být místem integrace vstupů do amygdalárního komplexu.

Souhrnem lze říci, že mezi jednotlivými podjádry amygdalárního komplexu existují rozsáhlá spojení. Jejich existence dokládá, že informace vedoucí k odpovídajícím behaviorálním změnám je v amygdale napřed intenzivně zpracována. Tato intranukleární a internukleární spojení byla pozorována především díky anatomickým antegrádním barvícím technikám a v některých případech s pomocí elektronové mikroskopie. Fyziologické práce přesto naznačují, že amygdalární podjádra obsahují vysoký počet buněk, které nemohou být odlišeny pouze anatomicky. Ukázalo se, že rekonstruované neurony v laterální a bazální amygdale mají mohutný dendritický strom. Těla neuronů, nacházející se v částech některých podjader jako je dorzolaterální část laterálního podjádra, mohou mít dendrity přesahující do mediální části laterální amygdaly (Faber a spol. 2001). Tzn. že vstupy anatomicky končící v jedné oblasti

podjádra mohou stejně tak dobře inervovat neurony, jejichž těla jsou umístěna jinde. Fyziologické důsledky těchto spojení a jejich význam pro zpracování informace zůstává nejasný.

Anatomie amygdaly - souhrn

Amygdalární komplex je umístěn v mediální části temporálního laloku, je strukturálně heterogenní a zahrnuje 13 podjader. Podjádra lze na základě cytoarchitektoniky rozdělit do dalších části. Čtyři hlavní skupiny amygdalárních podjader tvoří hluboká podjádra bazolaterální skupiny, povrchní neboli kortikální podjádra, podjádra centromediální skupiny, vmezeřené skupiny buněk a amygdalohipokampální oblast.

Za součást amygdalárního komplexu je u člověka považována i tzv. extended amygdala, kterou představuje bed nucleus striae terminalis a ventrální oblasti substantia innominata. Byla navrženo i tzv. funkční dělení podjader na frontotemporální, autonomní, hlavní a vedlejší čichový systém.

Aferentní vstupy do amygdaly mohou být rozděleny na ty, které pocházejí z kortikálních a talamických struktur a na ty, které pocházejí z hypotalamu nebo mozkového kmene. Kortikální a talamické vstupy přivádějí informace ze smyslových orgánů a drah a ze struktur spojených se systémy paměti. Hypotalamické a kmenové vstupy přicházejí z oblastí zapojených do procesů vytváření vzorců chování a do autonomní odpovědi. Informace pocházející se sensorické kůry je předtím, než dosáhne amygdalárního komplexu, opakovaně přepojena, nejčastěji v prefrontálním kortexu.

Vezmeme-li v úvahu bohatou sensorickou aferentaci a současný přístup amygdaly k informacím z mediálních temporálních paměťových systémů, lze říci že amygdalární komplex je v ideální poloze, aby zde mohly vznikat asociace mezi přicházejícími smyslovými vjemy a v minulosti již učiněnou zkušeností.

Velká část eferentních drah z amygdaly začíná v centrálním podjádře. Jeho aktivace stimuluje skupiny neuronů v mozkovém kmeni a tím vyvolává autonomní reakce, které kontrolují autonomní systém nebo stimuluje hypotalamická jádra, která tato centra ovlivňují. Tyto dráhy mají zásadní význam pro vokalizaci, poplašné reakce, potlačování bolesti a z hlediska vlivu na kardiovaskulární systém. Vedle aferentních a eferentních drah má amygdala rozsáhlé intranukleární a internukleární spoje. Jejich existence dokládá, že informace vedoucí k odpovídajícím behaviorálním změnám je v amygdale napřed intenzivně zpracována.

1.1.3. Poznámky k fyziologii amygdaly

Pro přežití živočichů člověka nevyjímaje je zásadní dobrá znalost prostředí, ve kterém se pohybují a schopnost čelit bezprostředním hrozbám bojem nebo útěkem (fight or flight response). Obranné reakce bývají druhově specifické, podmíněné nebo vrozené, a míra jejich vyjádření závisí na stupni hrozby. K tomu, aby se mohly uskutečnit, je zapotřebí paměti a učení. K uložení informace je nutná opakovaná konfrontace s danou zkušeností, aby byla pevně zakotvena jako dlouhodobá vzpomínka; někdy k tomu stačí pouze jediný zážitek. Nejrychleji osvojované zkušenosti jsou takové, které způsobují tělesnou bolest, nebo představují alespoň její riziko.

Nepříjemné, bolestivé počitky vyvolávají tzv. centrální pocit strachu, projevující se u živočichů motorickou immobilizací, (ztrnutím-freezing) úhybnou reakcí a dalšími, druhově specifickými rysy. Teorie podmiňování pocitu strachu vychází z teorií I.P.Pavlova (I.P.Pavlov 1927).

1.1.3.1. Pavlovovské podmiňování strachu

Pavlovovské podmiňování má dlouhou historii počínající od svého zakladatele a pokračující v současnosti. Podmiňování strachu je založeno na skutečnosti, že některé podněty v okolí předpovídají nepříjemnou zkušenost. Iniciálně neutrální podnět, jako je například zvuk nebo tón, vyvolá obrannou reakci, když je sdružen s nepříjemným nepodmíněným podnětem, jako je malý elektrický šok do končetiny vyšetřovaného živočicha. Procesem učení dochází k vytvoření vztahu mezi podmíněným a nepodmíněným podnětem, jehož důsledkem je vznik fyziologické a behaviorální odpovědi na podmíněný podnět. Vedle motorických reakcí jako je motorické znehybnění se objeví i reakce autonomní (změny v srdeční frekvenci, krevním tlaku apod.), endokrinní (uvolňování hormonů) a změny v citlivosti vůči bolesti (analgezie) .

Dalším druhem asociačního podmiňování strachu je tzv. kontextuální podmiňování. Kontextuální podmiňování nezávisí na podmíněném podnětu, ale na okolním prostředí, například místnosti, kde proběhlo vlastní podmiňování nebo kde byla učiněna zkušenost s nepříjemným nepodmíněným podnětem. Hlavní rozdíl mezi podmiňováním s podmíněnými podněty a kontextuálním podmiňováním je, že kontextuální podmiňování modeluje vztah mezi nepodmíněným podnětem a nepřetržitými podněty přicházejícími z okolního prostředí, které nejsou s nepodmíněným podnětem v časově závislém vztahu. Kontextuální stimuly tudíž předpovídají obecné situace, ve kterých se mohou nepodmíněné podněty vyskytovat, ale nepředpovídají počátek žádného specifického nepříjemného nepodmíněného podnětu. Kontextuální podmiňování strachu je tudíž obdobou schopností zvířete v divočině rozeznávat, které

prostředí je pro ně bezpečné a které nikoliv. Podmiňování strachu je užitečným nástrojem pro výzkum neuronálních mechanismů, které jsou podkladem paměti na bolestivé a nebezpečné zkušenosti.

1.1.3.2. Role amygdaly v procesech podmiňování strachu

Pokud jsou pokusná zvířata s lezí bazolaterální amygdaly umístěna do prostředí (kontextu), kde předtím zažila elektrošok, projevují menší stupeň immobilizační obranné reakce (freezing-ztrnutí) než skupina zdravých jedinců. Blanchard a Blanchardová konstatovali, že potkani s lezemi celého amygdalárního komplexu nebo lezemi omezenými na mediální a centrální podjádro, projevovaly ve srovnání s kontrolní skupinou redukovanou motorickou odpověď jak na podmíněný stimulus původně spárovaný s elektrošokem, tak na přítomnost predátora, v této studii kočky (Blanchard a Blanchard 1972). Leze v amygdale narušují obranné reakce i v rámci kontextuálního podmiňování. Rozsáhlé leze amygdaly prokazatelně redukovaly pohyb pokusných zvířat v otevřeném poli, navodily tedy chování, které je charakteristické pro snížený pocit strachu (Treit a spol. 1993).

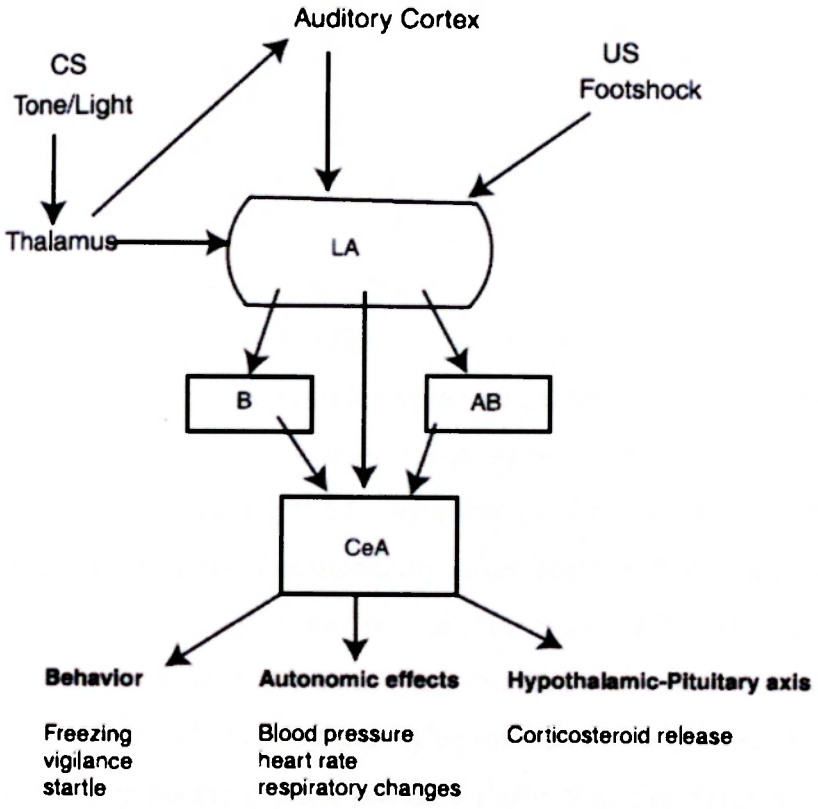
Při stimulaci amygdaly dochází ke generaci behaviorálních a fyziologických známek strachu prostřednictvím drah s hypotalamem, mozkovým kmenem, spinálními premotorickými neurony autonomního nervového systému a mezencefalickou centrální šedi, tedy oblastmi, které jsou nezbytné pro vytvoření dostatečně rychlé odpovědi sympatiku na anxiozní stimuly.

Celulární podklad pro podmiňování strachu představují fyziologické modifikace v aktivitě neuronů a vytváření nových synapsí. Dráha podmíněného podnětu zahrnuje smyslový systém, který přenáší podmíněný podnět, například zvuk, tón nebo světlo, od periferních receptorů centrálně. Nejkomplexnějšímu zkoumání byly podrobeny sluchově podmíněné podněty. V experimentech mělo oboustranné zničení sluchové kůry na proces podmiňování malý vliv. Oproti tomu bilaterální elektrolytická leze v talamo-kortikálním přepojení, corpus geniculatum mediale nebo leze přepojení v pontu, colliculus inferior, s podmiňováním interferovala (Le Doux a spol. 1991). Anatomické studie prokázaly, že corpus geniculatum mediale projikuje do subkortikálních oblastí předního mozku, včetně amygdaly a striata. Toxické leze striata neměly na průběh podmíněných reflexů vliv, leze amygdaly však měly účinek obdobný lezím v corpus geniculatum mediale. Kim a spol. prokázali, že malé elektrolytické leze omezené na centrální amygdalární podjádro zablokovaly motorické ztrnutí bezprostředně po šoku, stejně jako o 24 hodin později při umístění do prostředí spárovaného se šokem a za prezentace zvuku původně spárovaného se šokem (Kim a spol. 1993).

Cílem dráhy sluchového podmíněného podnětu je laterální amygdalární podjádro. Párování vstupů podmíněných a nepodmíněných podnětů během sluchového a čichového podmiňování strachu v laterálním podjádře vede k dlouhodobým synaptickým změnám (Royer a Paré 2002). Poškození nebo

reverzibilní inaktivace laterálního podjádra interferuje s podmiňováním strachu na akustický podmíněný podnět. Neuronální dráhy, kterými podmíněný podnět působí změny v arteriálním tlaku a ztrnutí po jednoduchém podmiňování pocitu strachu jsou sumarizovány v obr 4.

Při studiu kortiko-amygdalárních drah u různých druhů savců bylo zjištěno, že největší projekce do laterálního podjádra pocházejí z unimodálních smyslových korových oblastí a směrem k bazálnímu podjádru jsou postupně nahrazovány komplexnějšími, polymodálními projekcemi (McDonald 1998). Je dokonce možné, že každá smyslová korová oblast má v rámci amygdalárního komplexu své vlastní specifické podjádro. Extenzivní intraamygdalární přepojování je považováno za podklad propočtů nutných k vykonávání behaviorálních rozhodnutí na různých úrovních komplexnosti. Subnucleus basalis představuje pravděpodobně kritický bod amygdalárního komplexu, který není na rozdíl od laterálního podjádra sdružený s jednoduchými, automatickými reakcemi, ale s komplexními behaviorálním odpověďmi na potenciální nebezpečí. Nezávislé projekce z asociačních oblastí do vyšších etáží indukují v subnucleus basalis synaptické plastické změny (Yaniv a spol. 2001). Informace je dále převedena buď do exekutivních oblastí kortexu, které zprostředkují novou aktivní odpověď nebo do centrální amygdaly a dále do reflexních a autonomních oblastí hypotalamu a mozkového kmene, které jsou zodpovědné za sympatickou stresovou reakci, jak byla zmíněna výše. Oblasti hypotalamu se též podílejí na ultrasonických vokalizacích ve stresových a potenciálně nebezpečných situacích.



Obr. 4

Obr. 4. Model základních drah, které jsou zřejmě zodpovědné za podmiňování strachu. Smyslové počitky související s podmíněným (CS) nebo nepodmíněným (US) podnětem konvergují v laterálním podjádře. Během podmiňování dochází díky této konvergenci k dlouhodobé potenciaci excitačního postsynaptického potenciálu na jednotlivých neuronech. Díky synaptické plasticitě se zvýrazňuje odpověď projekce laterálního podjádra na podmíněný podnět. Informace vyvolaná podmíněným podnětem se dostane do centrálního podjádra jednak přímo, jednak skrze subnucleus basalis a basalis accesorius. Projekce z centrálního podjádra se podílejí na kontrole fyziologických reakcí jako je behaviorální odpověď, odpověď autonomního nervového systému a odpověď hypotalamo-hypofyzární osy. Konvergence podmíněných a nepodmíněných podnětů na neuronech laterální amygdaly vede k potenciaci odpovědi na podmíněný stimulus. Všechny projekce s výjimkou těch, který vycházejí z centrální amygdaly, jsou považovány za glutamátergní, Sah a spol. 2003.

1.1.3.3. Role amygdaly v modulaci paměti, studie na zvířatech

Je všeobecně známou skutečností, že zážitky spojené se silnými emocemi jsou zakotveny v paměti silněji. Existují důkazy, že za tento proces je odpovědná amygdala, resp. její schopnost modulovat paměť. Vliv amygdaly na uložení informace byl pozorován u pokusných zvířat po plantárním elektrošoku nebo ponoření do studené vody po ukončení vlastního tréninkového období, tedy po ukončení vlastního podmiňování. Inaktivací amygdaly bezprostředně po tréninku nebo po 90 minutách lidokainem nedošlo k uložení informace o vztahu podmíněného a nepodmíněného podnětu do paměti (Vazdarjanová a McGaugh 1999). Je možné, že podmíněné reakce na strach, modulace paměti a potenciace úlekových reakcí jsou zprostředkovány týmiž amygdalárními procesy. Znamenalo by to, že alespoň některé z podmíněných reakcí vytvářejících centrální pocit strachu jsou tytéž, které modulují paměť.

Amygdala je recipročně propojena s hipokampem. Anatomické studie prokázaly, že existují obousměrné dráhy mezi amygdalou a poli CA3 a CA1, subikulem a rinální kůrou (Petrovický 2002, Pitkänen 2000). Pokud uvážíme, že do hipokampu směřují integrované multimodální smyslové vstupy a skutečnost, že hipokampus je významně zapojen do zpracovávání kontextu, pak se lze domnívat, že na úrovni vzájemných spojení mezi amygdalou a hipokampem probíhá multimodální kontextuální podmiňování strachu i jiné formy učení, které závisejí na vyšších kognitivních funkcích. Bylo zjištěno, že poškození dorzální části hipokampu interferuje selektivně s kontextuálním podmiňováním. Bylo též prokázáno, že leze v subnucleus basolateralis nebo jeho hlavních výstupních drahách (stria terminalis) narušují zápis paměťové stopy s emocionálním obsahem (McGaugh 2000).

V pracích na primátech byla prokázána zásadní role parahipokampálního gyru v procesech deklarativní paměti (Squire and Zola 1996). Experimentální studie dále prokázaly, že amygdala ovlivňuje paměťově vázané aktivity v různých částech hipokampu a parahipokampálního komplexu (Packard a spol. 1994, Roesler a spol. 2002). Parahipokampální oblast je tedy zřejmě nositelkou vlivu přeneseného

z amygdaly během emocionálně podněcující situace. Amygdala a hipokampální komplex tvoři dva nezávislé systémy paměti, které spolupracují ve chvíli, kdy jsou emoce konfrontovány se zkušeností.

Při emočních paměťových procesech se uplatňují i hormonální změny. Jedná se hlavně o hormony, které se vylučují ve stresových situacích – adrenalin, ACTH a kortizol. V období po tréninku zlepšuje intravenózní injekce hormonů vybavení naučené odpovědi ve srovnání s kontrolní skupinou (McGaugh a spol. 2002). Děje se tak zřejmě v důsledku usnadnění synaptické plasticity v amygdale a jiných oblastech mozku.

1.1.3.4. Role amygdaly v modulaci paměti, humánní studie

Aktivace amygdaly u zdravých dobrovolníků byla pozorována v reakci na emocionálně podbarvené nebo nepříjemné filmy a obrázky (Irwin a spol 1996; Lane a spol. 1997; Reiman a spol. 1997), na chutě a vůně (Zald and Pardo 1997), hlasy (Phillips a spol. 1998), výhružná slova (Isenberg a spol. 1999), v reakci na signály předpovídající elektrošok (Furmark a spol. 1997; LaBar a spol. 1998; Phelps a spol. 2001) nebo v reakci na velmi intenzivní nepříjemný zvuk (Morris a spol 1998). Aktivace amygdaly byla také popsána u obsesivně-kompulzivní poruchy (Breiter a spol. 1996), postraumatické stresové poruchy (Rauch a spol. 1996) a po expozici úzkostným podnětům u válečných veteránů s postraumatickou stresovou poruchou (Rauch a spol. 2000). Děti s panickou poruchou a generalizovanou úzkostnou poruchou (Thomas a spol. 2001) jevily známky vyšší amygdalární aktivace při pohledu na úzkostné obličeje ve srovnání s normální kontrolní skupinou. Tyto studie prokázaly významnou účast amygdaly v emočně kognitivních procesech.

Pokud je amygdala aktivována silným emočním stimulem, moduluje procesy ukládání informace v jiných oblastech mozku. Zald a spol. (Zald a spol. 1998) našli významnou spojitost mezi aktivitou amygdaly a orbitofrontální kůry při nepříjemném stimulu. Morris a spol. (Morris a spol. 1998) referovali o zvýšené kovarianci aktivity amygdaly s aktivitou jiných mozkových oblastí během zpracování úzkostných stimulů v poměru k stimulům neutrálním. Hamann a spol. zkoumali korelace mezi oblastmi amygdaly, hipokampu a parahipokampálního gyru v souvislosti s dlouhodobým zapamatováním emocionálních informací a nalezli významné korelace mezi amygdalární a hipokampální/parahipokampální aktivitou (Hamann a spol. 1999).

Kirkpatricková a Cahill testovali s pomocí pozitronové emisní tomografie (PET) vliv amygdaly na mozek během emočního a neemočního učení (Kirkpatricková & Cahill 2003). Vyšetřované osoby si prohlížely dvanáct emočně stimulujících filmových klipů vyvolávajících negativní emoce jako je strach nebo znechucení a dvanáct podobných klipů, ale s emočně neutrálním obsahem. S odstupem týdne si měly testované osoby vybavit obsah klipů, které shlédly. Autoři provedli korelaci aktivity voxelů s regionální

hodnotou metabolismu značené glukózy a vytvořili korelační mapy. Zvýšená pozornost byla věnována oblastem s rozdílnou aktivací za neutrálních, resp. emočně stimulujících podmínek.

Lepší výbavnost obsahu filmových klipů byla provázána se zvýšenou aktivitou pravé amygdaly. Během projekce emocionálních filmů oproti filmům s neutrálním obsahem byl prokázán vyšší vliv amygdaly na ipsilaterální parahipokampální gyrus a orbitofrontální a dorzolaterální kortex. Výsledky této studie podpořily dřívější argumenty, že efektivní ukládání emocionálních zkušeností je ve významné míře důsledkem modulačního vlivu amygdaly na vytváření paměťových stop, které se v mozku utvářejí mimo amygdalární komplex.

Ve studii Bechary a spol. (Bechara a spol. 1995) byly vyšetřované osoby informovány, že při ukázce modrého čtverce dostanou drobný elektrošok. I když k žádným elektrošokům nedocházelo, u vyšetřovaných subjektů během ukázky modrého čtverce docházelo ke stresové reakci a k aktivaci levé amygdaly. Tento typ centrálního pocitu strachu u lidí je imaginární, založený na předvídání a i když nedojde k averzivní zkušenosti, jeho podkladem jsou podobné neuronální mechanismy, jako kdyby se jednalo o přímý zážitek. Nemocní s patologickým postižením amygdaly nejevili známky úzkosti v reakci na modrý čtverec, i když si zapamatovali, že po shlédnutí modrého čtverce měl následovat elektrošok. U pacientů s poškozením hipokampu tomu bylo opačně, tzn.projevila se u nich fyziologická stresová reakce na modrý čtverec, nebyli si však vědomi toho, že jim bylo řečeno, že čtverec bude spárován s elektrošokem. Na této disociaci je dobře patrná rozdílná funkce a vzájemná nezávislost těchto dvou systémů paměti. I když amygdala a hipokampus mohou patrně operovat na sobě nezávisle, většinou interreagují. Informace o emočním stimulu se dostává do amygdaly s velmi krátkou latencí a díky zpětným vazbám má vliv na zvýšené uvědomování si stimulů s emočním obsahem, což vede k efektivnějšímu zápisu informace do paměti. Výraznější percepce se zřejmě podílí na celkovém zvýšené bdělosti v přítomnosti emocionálních stimulů. Ovlivněním pozornosti a percepce může amygdala měnit kódování informace v rámci epizodické paměti, události s emočním obsahem tak dostávají přednost.

Někteří autoři referovali o hemisférické lateralizaci zapojení amygdaly v procesech emoční paměti v závislosti na pohlaví (Cahill a spol. 2001; Canli a spol. 2002). U mužů byla nalezena zvýšená aktivita pravé, ne však levé amygdaly při zpracování emocionálních stimulů, u žen tomu bylo naopak.

Speciální kapitolu výzkumu představuje studium aktivace amygdaly podprahovými emocionálními podněty, tj. těmi, které nejsou vědomě zaznamenány. Amygdala reaguje na emoční stimulus v okolí okamžitě a před uvědoměním si vlastního podnětu. Vědomé vnímání většinou není nutné, jak je patrné i z jednoduchého a kontextuálního pavlovovského podmiňování. Neurozobrazovací studie prokázaly. že amygdala je zahrnuta do podprahového vnímání úzkostných nebo zlostných obličejů (Whalen a spol. 1998, Morris a spol. 1998) zřejmě prostřednictvím subkortikálních drah zahrnujících colliculus superior a pulvinar. Tyto studie jsou většinou koncipovány tak, že vyšetřovaným osobám je v experimentu

prezentována tvář s neutrálním výrazem, které předchází ve velmi krátkém časovém úseku ukázka tváře s intenzivním emočním výrazem (strach, hněv apod.), tak aby jej nemohla testovaná osoba vědomě zaznamenat. Výsledky studie Nomury a spol. využívající zobrazení funkční magnetické rezonance (fMR) odhalily vysokou korelaci mezi odpovědí v pravé amygdale a odpovědí v pravém dolním frontálním gyru při podprahovém vnímání tváří s výrazem hněvu. Tváře s neutrálním výrazem hodnotili testovaní dobrovolníci jako tváře vyjadřující hněv, pokud jejich ukázce předcházela podprahová ukázka tváře s výrazem hněvu. Změny signálu byly vyšší v pravé amygdale oproti levé. Pravá amygdala má i podle výsledků jiných studií významnější úlohu v podprahovém hodnocení emocí (Nomura a spol. 2004).

Schwartz a spol. (Schwartz a spol. 2003) konstatovali, že při prezentaci neznámých tváří testovaným osobám došlo k aktivaci pravé amygdaly na fMR. Amygdala se zřejmě podílí i na zpracování nečekaných a neznámých zkušeností, tradičně vyvolávající spíše pocit obavy nebo strachu, které mohou být potenciálně biologicky důležité. Toto zjištění je v souladu se závěry PET studie Hamanna a spol. (Hamann a spol. 2002), kteří získali obdobné výsledky při reakcích vyšetřovaných dobrovolníků na vysoce zajímavé neutrální obrázky, nebo na obrázky s emoční valencí, nikoliv však na obrázky neutrální.

Základní mimické reakce se vyskytují i u zvířat (například na chuťové stimuly) a řídí se jednoduchými pravidly. Patří ke způsobům komunikace u příslušníků téhož živočišného druhu. Během evoluce došlo k vývoji jednoduchých mimických reakcí v komplexní nonverbální komunikační prostředky, které vidíme u člověka. Wilson a Rolls a spol v pracích na primátech prokázali, že neurony v opičí amygdale reagují na nové stimuly včetně obličejů. Též identifikovali v opičí amygdale oblasti, které jsou selektivní pro obličeje a silné vizuální podněty (Wilson a Rolls 1993).

Role amygdaly v emočních procesech je předmětem studia i u neurodegenerativních postižení. Bylo prokázáno, že deficit vybavení informací s vysoce emocionálním obsahem u nemocných s Alzheimerovou chorobou koreluje nejlépe se stupněm amygdalární atrofie a méně s atrofií hipokampu (Mori a spol. 1999).

K relativně specifickému postižení amygdalárního komplexu dochází u temporální varianty frontotemporální demence, jejímž charakteristickým rysem je emoční oploštění a emoční agnózie. Úzký vztah amygdalární atrofie a deficitu v rozpoznávání emocí byl prokázán v MR volumetrických studiích (Rosen a spol. 2002).

Bilaterální poškození amygdaly je extremně vzácné, nicméně představuje vděčnou příležitost ke studiu funkce amygdaly.Ve studii Adolphse a spol. a spol tři pacienti s bilaterálním poškozením amygdaly hodnotili podle výrazu tváře u neznámých osob dvě vlastnosti, které jsou zásadní pro sociální interakce (důvěryhodnost a přístupnost) (Adolphs a spol. 1994). Všechny tři vyšetřované osoby s poškozením obou amygdal považovaly neznámé osoby z ukázek za důvěryhodnější a přístupnější než to učinili dobrovolníci

v kontrolní skupině. Porucha byla nejmarkantnější u obličejů, kterým zdraví dobrovolníci připisovali nejvíce negativní hodnocení jako nejméně důvěryhodným jedincům.

Fyziologie amygdaly - souhrn

Při stimulaci amygdaly dochází ke generaci behaviorálních a fyziologických známek strachu prostřednictvím spojení s hypotalamem, mozkovým kmenem, mezencefalickou centrální šedí a spinálními premotorickými neurony autonomního nervového systému, tedy oblastmi, které jsou nezbytné pro vytvoření dostatečně rychlé odpovědi sympatiku na anxiozní stimuly.
Rozsáhlé leze amygdaly u experimentálních zvířat navodily chování, které je charakteristické pro snížený pocit strachu. Podmíněné reakce na strach, modulace paměti a potenciace úlekových reakcí jsou patrně zprostředkovány týmiž amygdalárními procesy.
Je všeobecně známo, že zážitky spojené se silnými emocemi jsou zakotveny v paměti silněji. Existují důkazy, že za tento proces je odpovědná amygdala, resp. její schopnost modulovat paměť. Vliv amygdaly na uložení informace byl pozorován u zvířat. Experimentální studie dále prokázaly, že amygdala ovlivňuje paměťově vázané aktivity v různých částech hipokampu a parahipokampálního komplexu
Aktivace amygdaly u zdravých dobrovolníků byla pozorována při reakci na signály předpovídající elektrošok, ale i při reakích na filmy s emocionálním obsahem, na chutě a vůně, na výhružné hlasy apod. Lidé s poškozením amygdaly nejeví známky strachu při pavlovovském podmiňování averzívními podněty a při hodnocení neznámých tváří nebo tváří vyjadřujících hněv a strach nedokážou tyto emoce správně ohodnotit a pojmenovat.

1.2. Alzheimerova nemoc

1.2.1. Historie

Příznaky typické pro Alzheimerovu chorobu (AN) popsal poprvé u 51-leté pacientky Alois Alzheimer (1864-1915) v roce 1906 na 37. schůzi jihoněmeckých psychiatrů v Tübingenu. Kazuistika vyšla v roce 1907 pod názvem „Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde" (Alzheimer 1907). Vlastním Alzheimerovým objevem byly tzv. změny neurofibril, označované jako klubka, anglicky tangles, která našel ve třetině neuronů. Senilní plaky byly již popsány dříve Blocqem a Marinescem. Presenilní demenci s nálezem klubek a senilních plak jako Alzheimerovu nemoc oficiálně pojmenoval ve své učebnici z roku 1910 Kraepelin. V roce 1976 navrhl Katzman sloučení pojmu presenilní Alzheimerovy nemoci a senilní demence Alzheimerova typu do rámce jediné nozologické jednotky (Katzman a spol. 1976).

1.2.2. Epidemiologie demenci

S tím jak stoupá průměrný věk populace, zvyšuje se zároveň prevalence AN. Podíl osob starších 60-ti let se od roku 1950 zvýšil z poměru zhruba 1:14 na současný poměr 1:4. Incidence syndromu demence se pohybuje v populaci starší 65 let okolo 10 případů na 1000 lidí za rok. Ve věkové skupině 75 let a více je incidence u žen 20 případů na 1000 žen za rok. U mužů je to 12/1000/1 rok. U populace nad 85 let je incidence celkově 90 případů na 1000 jedinců za rok (z toho ženy 100/1000 a muži 60/1000). Prevalence výskytu střední nebo těžké demence se udává v epidemiologických studiích 2-5% u populace ve věku 65 let, pak následuje výrazný vzestup. U Alzheimerovy choroby se počet postižených každých 5 let zdvojnásobí, a to až do věku 80 let, kdy trpí demencí asi 20% populace. Pak se incidence podstatně snižuje.

Alzheimerova choroba je nejčastějším typem demence, podílí se na celkovém počtu demencí cca v 50-65%. V současné době jí ve světě trpí 17- 25 milionů lidí, u nás se odhaduje počet nemocných na 70 000 – 90 000. Alzheimerova choroba je 4. až 5. nejčastější příčinou všech úmrtí. Na druhém místě co do prevalence jsou vaskulární demence, které ve své čisté formě tvoří 15-30% všech demencí. Smíšené demence (Alzheimerova choroba v kombinaci s vaskulární) tvoří asi 10%. Demence Alzheimerova typu je typická kortikální demence. Jde o vystupňovanou poruchu normálního úbytku mentálních funkcí ve stáří (senilní demence), od níž se Alzheimerova choroba liší pouze časnějším nástupem a kvantitou charakteristických histopatologických změn. Dřívější termín presenilní demence je v současnosti nahrazen

názvem demence Alzheimerova typu (DAT). Alzheimerova choroba se arbitrárně dělí na Alzheimerovu chorobu s časným začátkem (klinické projevy do 65 let věku) a s pozdním začátkem (od 65 let věku).

U DAT dochází k těžkému zhoršení učení se novým informacím (recentní paměť), porucha učení je někdy dávána do souvislosti s lézí cholinergního systému mozku. V pozdějším stadiu onemocnění se již objevuje značné postižení dlouhodobé paměti, zejména v její sémantické části (pozn. deklarativní paměť dělíme na sémantickou uchovávající znalosti a fakta a epizodickou, která uchovává příběhy). Porucha krátkodobé paměti, výraznější v počátku onemocnění, se pravděpodobně podílí i na vybavování z paměti dlouhodobé v pozdějších stadiích. Někteří nemocní produkují konfabulace podobné konfabulacím u Korsakovova syndromu. Tento fakt koreluje s relativním ušetřením epizodické paměti, která je pro vznik konfabulací nezbytná. U nemocných s konfabulacemi se někdy uvádí, že terapie cholinergiky bývá o něco málo úspěšnější než v ostatních případech. Defekt paměti je u DAT dále kombinován s celou řadou dalších defektů jako je dysfázie, akalkulie, apraxie či porucha prostorové orientace. Velmi často se vyskytují i odchylky od normy v klinickém neurologickém obraze (např. známky pyramidové iritace, deliberační axiální a paraaxiální syndrom, v pozdějších stadiích extrapyramidový syndrom).

Přechod od normálních kognitivních funkcí k AN je postupný; nemocní, u nichž se vyvine Alzheimerova choroba procházejí přechodným obdobím, během něhož dochází k postupnému snižování kognitivních funkcí ve srovnání s jejich vrstevníky. Toto období se nazývá jako lehká kognitivní porucha (mild cognitive impairment-MCI, tab. 1), cca 15% nemocných s MCI každý rok konvertuje v AN. Tato skupina je cílovou skupinou pro speciální MR volumetrické měření jednak pro časné projevy atrofie a jednak je skupinou, u které je nejvyšší úspěšnost farmakologické intervence. Sériová MR vyšetření prokázala, že nemocní s MCI mohou být klinicky stabilní a přesto u nich dochází k progresi meziální temporální atrofie (Jack a spol. 1999).

1.2.3. Patofyziologie a patologická anatomie

Z mikroskopických změn je nejpodstatnější ukládání patologických proteinů v mozku. Projevem nemoci je ukládání tzv. beta- amyloidu v mozku, který tvoří drúzy, jež jsou základem plaků působících destrukci nervové tkáně v okolí. DAT je častější u lidí, kteří jsou vybaveni apolipoproteinem E, izoformou 4, který vede ke koagulaci dosud solubilních fragmentů amyloidového prekursorového proteinu. Byl zjištěn vztah abnormního štěpení amyloidového prekurzorového proteinu k chromozómu 21. Ve vzácných familiárních případech bylo zjištěno i genetické podmínění na 14. a 1. chromozomu.

U nemocných s DAT dochází též k uvolňování Tau proteinu z mikrotubulů nervových buněk, vytváří se dvojšroubovice, jež jsou základem tzv. neurofibrilárních tangles (uzlíčků, košíčků). Tímto

procesem postižené neurony podléhají apoptóze. Dalšími možnými patogenetickými mechanismy neurodegenerace je působení volných kyslíkových radikálů, excitotoxicita a poškození mediátorových systémů (zejména cholinergních korových projekcí). Jako o dalším mechanismu se uvažuje o sterilně probíhajícím zánětu, vyvolaném poškozením nervové tkáně v místě plaků. Tohoto procesu se pravděpodobně účastní mikroglie s produkcí toxických cytokinů a radikálů.

Porucha učení u DAT je dávána do souvislosti s lézí cholinergního systému mozku. Odumírají cholinergní neurony v ncl. basalis Meynerti a dochází k poklesu množství korové acetylcholinesterázy i cholinacetyltransferázy. Tento pokles enzymatické aktivity však kvantitativně nelze vysvětlit pouze úbytkem cholinergních neuronů v nc. basalis. Atrofie cholinergních neuronů bazálního telencefala je retrográdní a úměrná korovému postižení (Perry a spol. 1982). Byl rovněž popsán úbytek a zmenšování noradrenergních neuronů locus coeruleus (Mouton a spol. 1994) i dopaminergních pigmentových neuronů v substantia nigra, nucleus suprachiasmaticus, v jádrech talamu, v retině, ncl. olfactorius a v dalších oblastech (Kazee a spol. 1995).

Autoptické studie prokázaly, že entorinální kůra a hipokampus jsou místy nejčasnějších neuropatologických změn u AN. Tato skutečnost je v souladu s časnými příznaky deficitu paměti u nemocných. Braak a Braaková formulovali klasifikaci patologicko-anatomické progrese Alzheimerovy choroby (Braak a Braaková 1991) (Tab. 2). Patologicko-anatomické studie však nedovedou určit, po jakou dobu jsou nemocní s neuropatologickými změnami bez příznaků a po jak dlouhou dobu jsou tyto příznaky přítomny před smrtí. K tomu je potřeba in vivo měření. Změny na celulární úrovni nejsou však t.č. zobrazitelné strukturálními grafickými metodami. Makroskopické důsledky ztráty neuronů jsou však viditelné jako atrofie, kterou lze zobrazit s pomocí magnetické rezonance.

S použitím sériových MR vyšetření a automatických metod zpracování MR obrazu se podařilo prokázat lokalizaci míst s nejvyšší ztrátou objemu tkáně během průběhu choroby. Presymptomatičtí jedinci a pacienti s lehkou kognitivní poruchou jeví nejvyšší ztrátu objemu hipokampu (Fox a spol. 1996). Oproti tomu u nemocných se středně pokročilou chorobou, se ložisko s nejvyšším tempem atrofizace přesouvá z oblasti mediální části temporálního laloku do dolního a laterálního temporálního kortexu (Scahill a spol. 2002). Změna oblasti s nejvyšší neuronální degenerací odráží její progresi a přesun na neokortex, což odpovídá neuropatologickým klasifikacím (Tab. 2). Později dochází i ke snížení tempa progrese atrofie vlastního hipokampu oproti nekortikálním oblastem.

Opakované MR studie prokázaly postižení entorinální a hipokampální kůry u nemocných s lehkou kognitivní poruchou. Postup atrofie se ukázal rychlejší u nemocných u nichž později došlo k rozvoji AN ve srovnáním s nemocnými již se stabilně probíhající Alzheimerovou chorobou (Jack a spol. 1999).

Známky hipokampální atrofie vykazuje více než 90% pacientů s AN. Hipokampální atrofie je však přítomna i u normálních subjektů (15% ve věku 60 až 75 let a 48% mezi 76 a 90 lety), sama o sobě není

specifická pro Alzheimerovu chorobu. Ke ztrátě neuronů může v hipokampu docházet i v důsledku ischemického postižení, neurodegenerativních onemocnění jako morbus Parkinson nebo epilepsie (Laakso a spol. 1996, Cendes a spol. 1997). U nemocných s meziální temporální sklerózou jsou oba hipokampy rovněž atrofické a mají zvýšený signál na T2 vážené MR. Oproti tomu T2 signál není rysem hipokampální atrofie asociované s AN. Nepřítomnost zvýšeného T2 signálu může tak být jedním z rozlišovacích rysů „prosté" hipokampální atrofie od meziální temporální sklerózy.

1.2.4. Klinický obraz Alzheimerovy nemoci

Mezinárodní klasifikace nemocí – verze 10 (MKN–10) definuje demenci takto:
Demence je syndrom, který vznikl následkem onemocnění mozku, obvykle chronického nebo progresivního rázu, u něhož dochází k narušení mnoha vyšších korových funkcí, včetně paměti, myšlení, orientace, chápání, uvažování, schopnosti učení, řeči a úsudku (kognitivních funkcí). Vědomí není zastřené. Zhoršení kognitivních funkcí je obvykle doprovázeno, někdy také předcházeno, zhoršením kontroly emocí, sociálního chování nebo motivace.

1.2.5. Diagnóza Alzheimerovy nemoci

Nemocní s podezřením na Alzheimerovu nemoc jsou vyšetřeni pomocí neuropsychologického vyšetření. Nejčastějším skríninkovým vyšetřením kognitivních funkcí je Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein a spol. 1975). Pacienti mohou být označeni za dementní, pokud je jejich výkon maximálně 26 bodů z možných 30-ti a nižší, 25 – 26 bodů bývá hodnoceno jako hraniční nález a do diagnózy by měli být zahrnuti jen ti nemocní, kteří udávali jako dominující subjektivní obtíže s pamětí. Demenci Alzheimerova typu lze dále klasifikovat na základě podrobného neuropsychologického vyšetření, kde je prokázána deteriorace kognitivních a intelektových funkcí.

V diagnostice AN hrají nezastupitelnou roli neurozobrazovací vyšetření. Vedle CT a MR, o němž bude podrobně pojednáno v příští kapitole se uplatňují funkční zobrazovací metody jako je SPECT a MR spektroskopie. SPECT u Alzheimerovy nemoci prokazuje pokles perfúze spánkového a temenního laloku, nejčastěji bilaterální. Senzitivita závisí na pokročilosti choroby a uvádí se od 40 do 90%. Specificita SPECT je největší (asi 50%) v diferenciální diagnóze Alzheimerovy nemoci a vaskulární demence. Vaskulární demence má nejtypičtěji obraz vícečetných, asymetrických často i subkortikálních defektů perfuze (Ryding 1996). U MR spektroskopie někteří autoři uvádějí, že v raných stadiích je možné u Alzheimerovy nemoci prokázat odchylky metabolismu fosfolipidů.

Behaviorální poruchy jsou posouzeny optimálně psychiatrem, pomocí škál jako je Geriatric Depression Scale, Hamilton nebo Neuropsychiatric inventory (NPI).

Při vyšetření likvoru se uplatňuje stanovení tau a fosfotau proteinu jako markerů pravděpodobné Alzheimerovy choroby.

K stanovení diagnózy Alzheimerovy demence byla stanovena mezinárodně doporučená a užívaná NINCDS/ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke–Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) kriteria (McKhann a spol. 1984), viz Tab. 1, která rozlišují diagnózu pravděpodobné (s typickými klinickými příznaky), možné (s atypickými příznaky nebo v kombinaci s jinými systémovými onemocněními) a jisté (s patologickým průkazem) Alzheimerovy nemoci.

1.2.6. Terapie Alzheimerovy nemoci

Při neznalosti etiologie je farmakoterapie demencí relativně málo úspěšná. Jedná se převážně o léčbu symptomatickou. Nejlepší výsledky vykazuje kombinace farmakoterapie se systematickým tréninkem paměti a pozornosti, kde se uplatňují zejména počítačové programy. Přehledy terapeutických možností AN jsou uvedeny v tabulce 3.

Alzheimerova nemoc - souhrn

Příznaky typické pro Alzheimerovu chorobu (AN) popsal poprvé Alois Alzheimer v roce 1907. Alzheimerova choroba je nejčastějším typem demence, podílí se na celkovém počtu demencí cca v 50-65%. S tím jak stoupá průměrný věk populace, zvyšuje se zároveň prevalence AN.
U AN dochází k těžkému zhoršení učení se novým informacím (recentní paměť). V pozdějším stadiu onemocnění se již objevuje značné postižení dlouhodobé paměti, zejména v její sémantické části. Demenci Alzheimerova typu lze klasifikovat na základě podrobného neuropsychologického vyšetření, kde je prokázána deteriorace kognitivních a intelektových funkcí. Zhoršení kognitivních funkcí je obvykle doprovázeno zhoršením kontroly emocí, sociálního chování nebo motivace.
Entorinální kůra a hipokampus jsou místy nejčasnějších neuropatologických změn u AN. Změny na celulární úrovni jsou t.č. za možnostmi strukturálních zobrazovacích metod. Makroskopické důsledky ztráty neuronů jsou však viditelné jako atrofie, kterou lze zobrazit s pomocí magnetické rezonance in vivo. Ke zpomalení progrese onemocnění se užívají mj. farmaka ovlivňující acetylcholinový systém jako agonisté působící na cholinergní receptory nebo inhibitory acetylcholinesterázy.

Tab. 1

NINCDS/ADRDA kriteria pro AN

Diagnóza pravděpodobná (probable):

1. a) průkaz demence – MMSE nebo psychologické vyšetření, b) porucha dvou nebo více poznávacích funkcí. c) progresivní horšení paměti nebo jiných poznávacích funkcí d) není porucha vědomí e) začátek onemocnění ve věku 40-90 let, nejčastěji po 65.roce věku f) není přítomno jiné systémové onemocnění nebo onemocnění CNS, které by mohlo poruchu kognitivních funkcí samostatně vysvětlit.
2. diagnózu podporuje průkaz progresivní deteriorace fatických, praktických a gnostických funkcí, porucha každodenní životní aktivity, změněné chování, rodinná anamnéza podobného onemocnění, normální likvorový nález, normální nebo nespecificky změněné EEG (např. zpomalení aktivity), CT nebo MR průkaz atrofie mozku.
3. další příznaky: dočasně setrvalý stav při jinak progresivním průběhu choroby, deprese, nespavost, inkontinence, bludy, iluze, halucinace, verbální nebo emoční „výbuchy", poruchy sexuality, úbytek hmotnosti. V pokročilých stadiích se mohou objevit i neurologické příznaky – vzestup svalového tonu, myoklonus, poruchy chůze, epileptické fenomény. Nález na CT může být přiměřený věku.
4. proti diagnóze svědčí náhlý apoplektický začátek, ložiskové neurologické příznaky jako je hemipareza a jiné, epileptické fenomény, nebo poruchy chůze od samého počátku onemocnění.

Diagnóza možná (possible):

Průkaz syndromu demence při vyloučení jiných příčin demence (při neurologických, psychiatrických a systémových onemocněních). Diagnóza je možná i za přítomnosti těchto uvedených změn, pokud se dospěje k názoru, že jejich tíže je nedostatečná, aby demenci vysvětlily.

Diagnóza jistá (definite):

Kriteria pravděpodobné Alzheimerovy nemoci Histologické vyšetření bioptické nebo nekroptické

NINCS-ADRDA kriteria pro MCI

Stížnost na poruchy paměti dokumentovaná pacientem a z ještě jednoho zdroje
Normální úroveň kognitivních funkcí
Normální běžné denní aktivity,
Nepřítomnost demence
Clinical dementia rating 0,5

Tab. 2

Braak a Braakové stadia	**přítomnost neurofibrilární degenerace**
I	v transentorinální kůře (vrstva II)
II	v entorinální kůře
III	v hipokampu (CA1 a subiculum)
IV	v asociačním temporálním neokortexu mírná
V	v asociačním temporálním neokortexu střední až silná
VI	vyžaduje posouzení primárního vizuálního kortexu, neurofibrilární klubka přítomna ve fascia dentata, poslední stadium choroby

Chačaturianova neuropatologická kriteria
Více jak 16 senilních plak v mikroskopickém poli ve frontálním, temporálním nebo parietálním kortexu
Přítomnost neurofibrilárních klubek

Tab. 3

Možnosti terapeutického ovlivnění Alzheimerovy nemoci:

1/ Genetická terapie zatím není možná. Pozornost je upírána zejména k 21. chromozomu, který je nejdelší a nejfragilnější. S postižením 21. chromosomu koreluje skutečnost, že jedinci s Downovým syndromem jsou nejen oligofrenní, ale později i dementní.
2/ Amyloidózu ani degeneraci tau proteinu ovlivnit zatím nedokážeme.
3/ Agonisté působící na muskarinové cholinergní receptory: M1,3 (xanomelin) nebo antagonisté M2 , který presynapticky inhibuje uvolnění acetylcholinu
4/ Ovlivnění acetylcholinového systému, který je nejvíce postižen: - dodávání prekurzorů acetylcholinu – lecitinu a cholinu je terapeuticky neúčinné - podávání inhibitorů acetylcholinesterázy:
5/ U všech demenci se pravděpodobně uplatňuje působení volných radikálů, proto se podávají neuroprotektory:
6/ Pro účast gliových buněk v sterilním zánětu se podává adenosin a nesteroidní antirevmatika Protektivním faktorem DAT je též vyšší vzdělání. Vedle kognitiv se v léčbě Alzheimerovy demence uplatňují antidepresiva v léčbě přidružené deprese a další psychofarmaka jako hypnotika, neuroleptika apod. Paměť naopak poškozují léky s anticholinergním účinkem, cytostatika, cimetidin a benzodiazepinová hypnotika.

1.3. Volumetrické techniky: metodika, úskalí měření a možnosti využití

1.3.1. Historie planimetrie a volumetrie

V roce 1975 prováděli Orthner a Seler (Orthner a Seler 1975) planimetrická měření na 4 mm mozkových řezech a šířkou řezu násobili naměřené povrchy u nejrůznějších mozkových struktur. Planimetrická měření byla provedena na fotografiích získaných z mozkových řezů. Cílem studie bylo získání normálních hodnot a analýza odlišností způsobených věkem a pohlavím. Byla nalezena statisticky významná stranová dominance v objemu palida pro obě pohlaví a v objemu pólu frontálního laloku u mužů.

První práce pokoušející se exaktně měřit velikost struktur CNS in vivo se objevily v padesátých a šedesátých letech minulého století, především na základě pneumoencefalografických vyšetření (Buchner a spol. 1954, Booker a spol. 1969). Nástup CT umožnil planimetrické měření ve více po sobě následujících řezech a tím de facto měření objemu cílových struktur - regions of interest (ROI), oblastí zájmu. Při použití CT k planimetrickému měření docházelo rovněž k méně artefaktům než v předchozích pneumoencefalografických studiích. První planimetrické studie porovnávaly především velikost komorového systému, popř. celkového objemu mozku (Lader a spol. 1984). Jacobs a spol. (Jacobs a spol. 1976) prováděli CT planimetrické měření u dvaceti pacientů s normotenzním hydrocefalem a srovnávali výsledky planimetrického měření komor před a po zavedení ventrikuloperitoneálního zkratu s klinickou odezvou na léčbu.

Costello a spol. v roce 1983 (Costello a spol.1983) použili CT volumetrie k měření velikosti hepatálního tumoru po onkologické terapii a nalezli významnou míru korelace mezi objemem tumoru a klinickou odpovědí. Výsledky studie též ukázaly, že kvantitativní měření s pomocí CT bylo přesnější než pouhé vizuální hodnocení. Bogerts a spol. v roce 1987 (Bogerts a spol.1987) publikovali soubor 54 nemocných se schizofrenií, kde kromě velikosti komorového systému posuzovali s pomocí CT volumetrie i velikost sulků a Sylviovy rýhy.

Nástup magnetické rezonance (MR) znamenal novou etapu ve volumetrických měřeních. Díky MR bylo možné se zaměřit na anatomicky specifické oblasti mozku a objemy takto naměřených oblastí posléze vztáhnout i k výsledkům nejrozmanitějších neurologických klinických testů. První volumetrická měření hipokampu u nemocných s Alzheimerovou chorobou prováděli Jack a spol. na Mayo Clinic (Jack a spol. 1989). Rychlý vývoj softwaru a počítačové techniky v posledních patnácti letech pak umožnil i automatizované zpracování MR obrazu a rychlé určení objemu ROI (Freeborough a Fox 1997). Neuroradiologické měření in vivo vedle možnosti klinického sledování přináší i určité technické výhody ve srovnání s měřením post mortem. Nedochází k artefaktům způsobeným nešetrnou fixací.

1.3.2. Artefakty vznikající při získávání MR obrazu

1.3.2.1. Variace ve velikosti voxelu

Zdrojem chyb při volumetrickém měření jsou drobné pohybové artefakty, inhomogenita magnetického pole (Styner a spol. 2000), variabilita ve škálách intenzity MR obrazu mezi jednotlivými vyšetřeními (Nyul a spol. 1999) a variace ve velikosti voxelu díky posunu v kalibraci přístroje. Posledně jmenovaný artefakt nemusí být na první pohled patrný, později však může vést k chybám v naměřených objemech. Freeborough a spol. (Freeborough a spol. 1996) potvrdili významné nesrovnalosti ve velikosti voxelu při opakovaných zobrazeních, dokonce i na nejmodernějších přístrojích. Zjistili, že dochází k artefaktu „protažení" mozku a krania i při krátkých intervalech mezi jednotlivými vyšetřeními. Tyto intraindividuální změny bývají při měření celkového mozkového objemu (total brain volume- TBV) podhodnoceny a jsou možným zdrojem chyb v longitudinálních studiích. Při opakovaném měření celkového intrakraniálního objemu (intracranial volume – ICV) byly nalezeny fluktuace v průběhu opakovaných měření korelující s celkovým objemem mozku jak u zdravých jedinců, tak u pacientů s mozkovou atrofií.

U longitudinálního sledování nevzniká na rozdíl od průřezových studií problém s širokou interindividuální variabilitou velikosti hlavy měřených osob, jedná se jen o stanovení změn mezi jednotlivými měřeními. Nicméně, vzhledem k tomu, že očekávané změny ve smyslu atrofie mohou být během těchto časových úseků malé, jsou takové studie citlivé i k jemným artefaktům vznikajícím při neurozobrazení.

1.3.2.2. Tloušťka řezu, orientace snímku, 3D rekonstrukce

Podle některých autorů (Jack a spol. 1995) nemají tloušťka řezu a kontrast MR vyšetření vliv na měřenou hodnotu objemu ROI. Čím tenčí jsou však řezy při MR vyšetření, tím menší je riziko možných artefaktů z individuálních anatomických rozdílů. Proto u malých a tvarově komplikovaných struktur jako jsou struktury mesiálního temporálního laloku nelze doporučit řezy širší než 2 mm. Někteří autoři rovněž doporučují provádět MR tak, aby koronální rovina snímků byla kolmá na osu měřené struktury (u hipokampu je to antero-posteriorní osa) a argumentují, že takto získaný obraz poskytuje po provedení 3D rekonstrukce ostřejší anatomické hranice. Snižuje se tak variabilita v poloze osy struktury ROI, která je závislá na flexi nebo extenzi hlavy.

3D rekonstrukce je nutný nástroj pro spolehlivé a standardní volumetrické měření. V naprosté většině prací je samozřejmým krokem před vlastním měřením ROI. Provádí se standardní formátování

kolmo na osu comissura anterior- comissura posterior. Míra zneostření anatomických hranic může záviset na velikosti úhlu, který musí být 3D rekonstrukcí korigován.

Přímá kolmá orientace na dlouhou osu ROI, o které jsme se zmínili výše, vyžaduje náročnější postup při pořizování snímku a vyžaduje též spolupráci ze strany pacienta a ta může být u některých klinických skupin obtížná (psychiatrická onemocnění, AN). Lze však souhlasit s názorem, že je žádoucí co možná nejvyšší standardizace již při získávání vlastního snímku.

1.3.2.3. MR sekvence, pohybové artefakty

Zvolení vlivu určité MR sekvence má vliv na kontrast mezi jednotlivými typy mozkové tkáně a může mít vliv i na přesnost měření. Nejčastěji se používají pro volumetrická měření snímky v T1 váženém obraze, snímky s duálních echem, případně i inversion recovery (IR) sekvence.

Pohybové artefakty představují pro dostatečně validní MR volumetrii nepřekonatelnou překážku. I menší pohybové artefakty již znemožňují měření větších struktur jako je pól temporálního laloku, volumetrie mesiálních temporálních struktur nebo nucleus caudatus je při pohybových artefaktech nemožná. Některá onemocnění jako je morbus Parkinson a pokročilejší stadia neurodegenerativních demencí jsou proto pro volumetrickou kvantifikaci a priori částečně diskvalifikována.

1.3.3. Volumetrické měření

1.3.3.1. Manuální segmentace, určení anatomických hranic a vliv na variabilitu měření

Pro manuální volumetrické měření je vodítkem makroskopický vzhled cílové struktury a její hranice v ploše určená podle anatomického atlasu. Základem spolehlivé manuální MR volumetrie je její opakovatelnost v podobných podmínkách. Intraindividuální variabilita měření se pohybuje mezi 92 a téměř 100%. Pro veliké objemy jako je celkový objem mozku, měření mozkových laloků a mozkových komor se intra a interindividuální variabilita kvalitního volumetrického měření pohybuje okolo 99%. U struktur, které je obtížnější anatomicky definovat jako je amygdala, entorinální kůra a mozkové gyry, se udává intraindividuální variabilita měření na velkých souborech kolem 93-97%. U těchto struktur je předem nutné zvolit přiměřenou tloušťku řezu MR snímku. U automatizovaných metod měření je inter a intraindividuální variabilita nižší, často však na úkor anatomické přesnosti, jak se zmíníme později.

Manuální variabilita měření je ovlivněna především individuální zkušeností pracovníka, který volumetrii provádí a závisí významně na širokých znalostech anatomie CNS. Z naší zkušeností lze říci, že

v případě anatomicky složitých struktur jakou je např. amygdala, anatom dosáhne nižší variability měření než pracovník z klinického oboru, i když byl pro daný typ měření školen.

Pro volumetrické zpracování jsou nejvděčnější anatomicky jasně definovatelné struktury jako pól temporálního nebo frontálního laloku, některé oblasti kůry jako gyrus parahipokampalis nebo gyrus rectus a mozková jádra: talamus, nucleus lentiformis. U obtížně definovatelných složitých struktur se naměřené hodnoty mezi jednotlivými studiemi značně liší. Byly již zmíněny amygdala, entorinální kortex nebo gyrus cinguli.

Hranice se při měření stanovuje na základě rozdílu v intenzitě MR signálu mezi jednotlivými strukturami. Cytoarchitektonicky, barvením v preparátu je anatomická hranice např. mezi mozkovými jádry jako amygdala a přilehlý kortex vymezena přesněji. Hranice určené volumetricky na MR snímku proto nelze zaměňovat s hranicemi cytoarchitektonickými. U neurologických onemocnění dochází k patologickým změnám, které je nutné brát v úvahu. Při těžké atrofii mesiálních struktur u AN dochází k deformaci původních anatomických nepatologických tvarů a některé hranice mohou být méně výrazné.

Vzhledem k tomu, že tématem práce je volumetrie amygdaly a její korelace s klinickými příznaky u AN, budeme na tomto místě více pozornosti věnovat MR ohraničení amygdaly a hipokampu.

Amygdala je ovoidní masa šedé hmoty situovaná v superomediální části temporálního laloku, částečně nad špičkou temporálního rohu postranní komory. Zabírá horní část předního segmentu unku a částečně překrývá hlavu hipokampu, od něhož je oddělena unkálním výběžkem temporálního rohu postranní komory. Na horní mediální ploše unku amygdala vytváří patrné vyklenutí, gyrus semilunaris, kterému odpovídá kortikální amygdalární podjádro. Od gyrus ambiens je odděluje sulcus semilunaris, který tvoři hranici mezi amygdalou a entorinální kůrou, která pokračuje do gyrus ambiens a tvoří většinu jeho povrchu. Od substantia innominata je amygdala oddělena hlubokým sulcus entorhinalis, který je na amygdalární straně tvořen mediálním amygdalárním podjádrem. Horní hranice gyrus ambiens, která leží na dně sulcus semilunaris odpovídá tzv. kortiko-amygdalární přechodné zóně.

V MR volumetrii amygdaly je v literatuře nejčastěji užívaným postupem volumetrie měření podle Watsona (Watson a spol. 1992). Jedná se o manuální techniku měření, která využívá zároveň arbitrárního ohraničení k vyloučení některých problematických anatomických částí za účelem snížení variability měření. Přední okraj amygdaly je v měření podle Watsona určen na MR řezu v místě uzávěru sulcus lateralis a jeho přechodu v entorinální sulcus. Je tak vyloučena část area amygdalaris anterior, kterou je na MR těžko odlišit od přilehlé periamygdalární kůry. Mediální hranice amygdaly je zčásti kryta entorinální kůrou, která v této oblasti utváří povrch gyrus ambiens. Spodní a laterální okraj amygdaly jsou tvořeny temporálním rohem postranní komory nebo bílou hmotou. Pro definici horní hranice amygdaly kreslí Watson přímku z entorinálního sulcu do fundu dolní části cirkulárního sulku inzuly. Mediální okraj amygdaly v její posteriorní části je určen pomocí optického traktu. Horní hranice je v této úrovni podle

Watsona určena podobně přímkou spojenou s fundem spodní části cirkulárního sulku inzuly. Tento způsob určení horní hranice amygdaly nepochybně vyloučí určitý objem mediálních a centrálních podjader. Ve své zadní části amygdala zabírá mediální část stropu temporálního rohu postranní komory a je potřeba dbát na to, aby do měření nebyla zahrnuta cauda ncl.caudati.

Hipokampus patří k nejčastěji voleným ROI pro svou rozhodující roli v procesech paměti, patří též mezi oblasti primárně postižené Alzheimerovou chorobou a epilepsií. Termín hipokampální formace lze použít pro konstelaci zahrnující subiculum, Ammonův roh a gyrus dentatus. Jelikož nelze tyto struktury na MR od sebe vzájemně rozeznat, jsou ve většině MR volumetrických prací hodnoceny jako celistvý komplex. Bylo zjištěno, že i s použitím pole s vysokou silou nelze identifikovat detaily v hipokampální celulární anatomii, jako jsou různá subpole (CA1-4) uvnitř cornu Ammonis.

Hlava hipokampu, nazývaná též někdy jako pes hippocampi má na svém povrchu tři nebo čtyři vyklenutí, digitationes hippocampi a stáčí se mediálně k vytvoření vnitřní částí unku (gyrus uncinatus). Struktura, která nejspolehlivěji odlišuje přední část hipokampu od amygdaly, je temporální roh postranní komory. To platí zejména, pokud dutina komory dosahuje až do hluboké části unku před hlavu hipokampu a vytváří tak unkální recessus temporálního rohu postranní komory. Nicméně části unkálního recesu jsou často obliterovány, zejména mediálně a digitationes hippocampi jsou fúzovány s amygdalou napříč komorovou dutinou. K odlišení hipokampu od amygdaly je též možné orientovat se podle alveu, který kryje digitationes na povrchu hipokampu obráceném do komory.Laterálně je ventrální hranice definována bílou hmotou temporálního laloku.

Tělo hipokampu a gyrus dentatus běží ve stropě unkálního sulku, který separuje uncus od parahipokampálního gyru, který je pod ním. Makroskopicky je gyrus dentatus rozeznatelný jako zubatý pruh, vpředu s bílým proužkem- limbus Giacomini a odpovídá částečně sektoru CA 1 a subiculu. Tělo hipokampu je mediálně konkávní a sousedí s mozkovým kmenem. Spodní okraj hipokampu zahrnuje komplex subicula a unkální zářez s hranicí oddělující subikulární komplex od parahipokampálního gyru. Úhel tvořený mediálním dosahem subicula a parahipokampálního gyru slouží při k odlišení těchto dvou struktur při segmentaci. Šedá hmota parahipokampálního gyru je tak z měření vyloučena. V MR obrazu je tělo hipokampu dorzálně ohraničeno likvorem v temporálním rohu, zatímco pulvinar thalami slouží jako hranice s kaudou hipokampu. Na mediálních MR řezech tělo ohraničuje fimbria hippocampi a alveus. Zadní hranice je tvořena likvorem zadní části těla postranní komory.

Kauda hipokampu se stáčí mediálně těsně před splenium corporis callosi. Začíná v úrovních, kde je mozkový kmen oddělen od středního mozku (úroveň horního colliculu/glandula pinealis). Laterální hranice je dána ascendentním crus fornicis a likvorem postranních komor. Okcipitálně je hranice stanovena pulvinarem talamu; z kaudy hipokampu se odděluje fasciola cinerea, která se stáčí nakonec kolem corpus callosum, aby pokračovala na jeho horním povrchu jako indusium griseum.

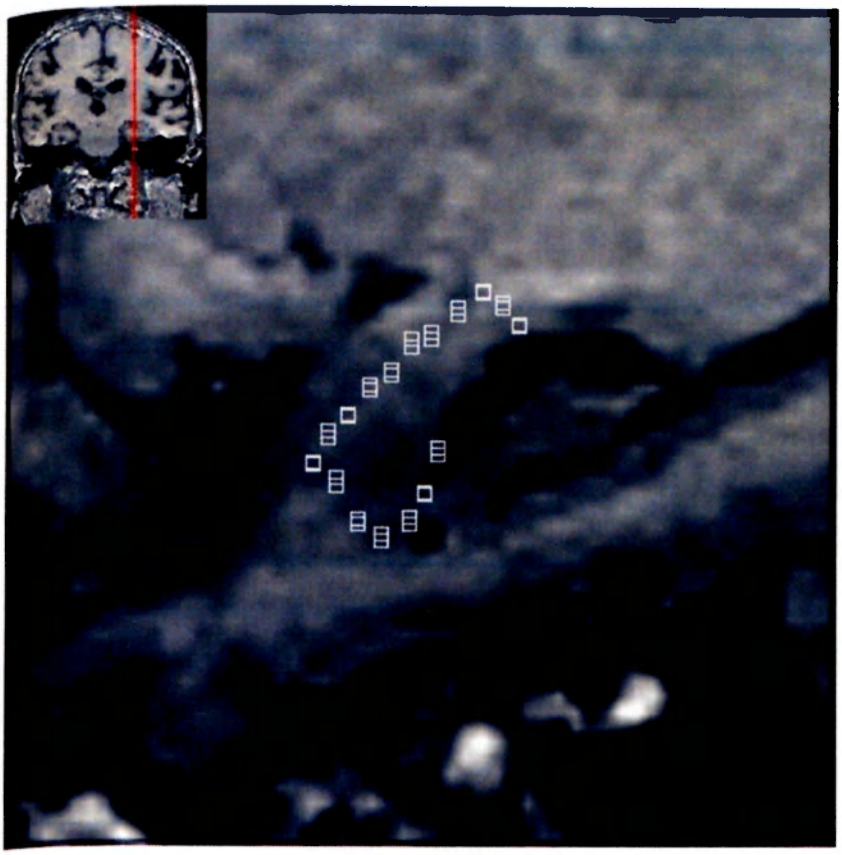
ÚVI KNIHOVNA

Na nejkaudálnějším řezu je dorzální hranice dána nejnižší hranicí splenium corporis callosi. Na posledních řezech jsou do měření zahrnuty fasciola cinerea, stejně jako gyrus A. Retzii.

Pro dostatečně vzájemné rozlišení jednotlivých struktur je nutné simultánní využívání všech 3 rovin, za výhodné považujeme případně umístění stereotaktických značek a jejich následné přenesení do koronální roviny, v níž se provádí konečné manuální ohraničení, viz obr.5A. Na hranicích struktur, které nelze dobře definovat v MR obraze, jako je například odlišení přední části amygdaly od přiléhajícího kortexu, jsme hranici vyznačovali v místech shluku více bodů, přenesených ze sagitální roviny, které tak vytvořily v koronální rovině oblast, obr.5B.

Arbitrární značení mesiálních temporálních struktur pomocí přímek spojujících anatomicky nejzřetelnější body má své výhody i nevýhody. Na jedné straně umožňuje standardizaci měření, které je potom možno provádět i bez podrobných anatomických znalostí, patrně sníží i inter a intraindividuální variabilitu měření. Hlavním úskalím arbitrárního značen je však skutečnost, že výsledný naměřený objem neodpovídá skutečnému anatomickému objemu. Z ROI jsou vyloučeny anatomické části, které mohou být z funkčního hlediska velmi důležité. Výsledky funkčních studií korelujících objem takto měřené ROI s neuropsychologickými testy je proto třeba brát s určitou rezervou. Ideální by byl takový způsob měření, který by obsáhl celou anatomickou strukturu a byl přitom dostatečně přesný a standardní.

Absolutní hodnoty objemu mesiálních struktur se mezi jednotlivými studiemi výrazně liší. Tyto rozdíly jsou důsledkem toho, že neexistují jednotně přijímaná pravidla pro volumetrickou segmentaci. U amygdaly se tyto hodnoty liší dokonce několikanásobně, pohybují se od 0,7 cm^3 po 2 cm^3 (Brierley a spol. 2002). Rozdílnost přístupů tak bohužel představuje základní překážku pro metaanalýzu a srovnání výsledků studií.



Obr. 5A. Při manuální segmentaci u anatomicky komplikovanějších struktur jako amygdala a hipokampus je nezbytné simultánní využívání všech rovin obrazu; na snímku ohraničení amygdaly v sagitálním obraze

Obr. 5B. Fáze po přenesení bodů ze sagitální roviny do roviny koronální; shluk bodů zde definuje přední hranici amygdaly, která je v koronální rovině velmi obtížné odlišit; převzato z Hořínek a spol. 2006

1.3.3.2. Poloautomatická segmentace

Vedle manuálního měření se při určování objemu ROI stále více uplatňují softwarové techniky automatického zpracování MR obrazu. Mezi nesporné výhody softwarových programů patří možnost randomizovaného výběru pacientů z databáze, slepého měření a dále možnost převrácení obrazu, tak aby mohla být veškerá manuální měření prováděna pouze na jedné straně.

Jako poloautomatické může být označeno jakékoliv měření, kombinující manuální a automatický softwarový postup při segmentaci ROI. Jedním z nejčastěji používaných programů je MIDAS (Freeboroough a spol. 1997). MIDAS kreslí hranice ROI automaticky na prahu oblastí s výrazně odlišnou intenzitou (parenchym-likvor), hranice, které tak kontrastní nejsou, se doplňují manuálním měřením. Poloautomatickému měření předchází kalibrace a stanovení prahů intenzit. Měření probíhá simultánně ve dvou rovinách.

1.3.3.3. Automatická segmentace

Většina volumetrických studií týkající se neurodegenerativních a jiných onemocnění je průřezových. V průřezových studiích však existuje významný překryv mezi pacienty a kontrolní skupinou pro značné interindividuální rozdíly ve velikosti mozku. Vzhledem k časové náročnosti a pracnosti manuální volumetrie je v průřezových studiích většinou a priori určeno, která oblast mozku má být měřena. Manuální měření zůstává sice toho času nejpřesnější metodou k ohraničení ROI, je však zatíženo subjektivitou.

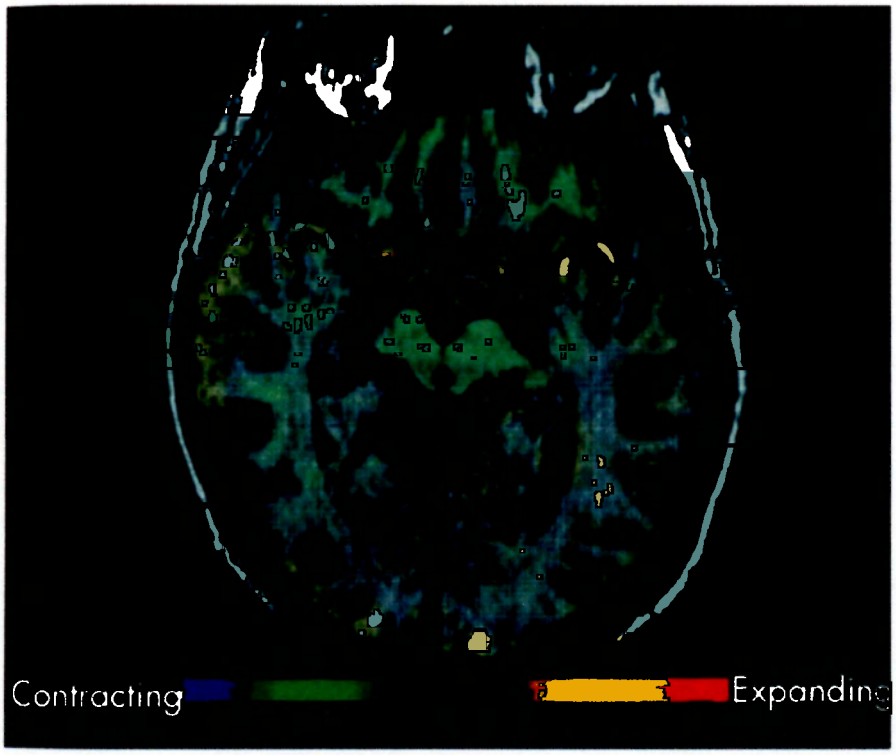
Longitudinální studie oproti tomu využívají vyšetřované osoby zároveň jako svou vlastní kontrolní skupinu, problémy s interindividuální variabilitou zde nevznikají. Plně automatizované longitudinální studie jsou perspektivní při sledování odpovědi na terapii, ale i při stanovení diagnózy. Například u nemocných s AN se pro stanovení diagnózy ukázalo jako nejcitlivější sledování progrese atrofie mediálních temporálních struktur v čase; ve studii Foxe a spol. tak byli odlišeni presymptomatičtí jedinci od věkově párovaných normálních subjektů (Fox a spol. 1996). Rychlejší progrese atrofie hipokampu byla rovněž prokázána u nemocných s lehkou kognitivní poruchou - MCI a u nemocných s presymptomatickou, familiárně vázanou demencí (Jack a spol 1999, 2000, Fox, Warrington a spol. 1996).

Sériové měření přispívá k MR volumetrické analýze, která je třídimenzionální, ještě dimenzí čtvrtou, a tou je čas. Provádí se přesné poziční párování snímků z opakovaných vyšetření a potom digitální subtrakce nových snímků od předchozích. Díky této registraci je možné provést analýzu obrazu

celého mozku a přesnou kvantifikaci mozkové atrofie. Plně automatizované softwarové techniky se ale používají i v průřezových studiích, nejčastěji využívající metodiku voxel-based morphometry (VBM).

1.3.3.3.1. Fluid-registered serial MR

Koregistrace opakovaných MR vyšetření umožňuje znázornit změny objemu v rozsahu celého mozku. Opakované MR snímky jsou párovány s předchozími, jednotlivé voxely jsou srovnávány na základě modelu viskózní tekutiny (fluid-registered serial MR). Při gliotických změnách doprovázejících atrofii se zvyšuje množství tekutiny ve tkáni a dochází tím i ke změně MR signálu. Fluid-registered serial MR využívá modelu, který umožňuje odhadnout změnu objemu tekutiny objevující se v každém voxelu zvlášť. Tato veličina se označuje jako jakobiánská hodnota. U jednotlivých vyšetřovaných osob v průběhu času jsou analyzovány jakobiánské hodnoty pro jednotlivé voxely a porovnávány jsou změny mezi vyšetřeními. Většinou jsou vytvořeny dva typy obrazu, jeden pro expanzi voxelu (jakobiánská hodnota >1) a jeden pro kontrakci voxelu (jakobiánská hodnota <1). Jakobiánské hodnoty modelu slouží ke kvantifikaci změn objemu na úrovni voxelu. K popisu kompresních voxelových map se používají barvy, například červená pro expanzi (při atrofii například u mozkových komor) a modrá pro kompresi (například pro atrofující mesiotemporální struktury). Tento model byl validován i ve srovnání s manuální technikou měření (Crum a spol. 2001). Ukázka snímku zpracovaného s pomocí fluid registered MR je na obr. 6.



Obr. 6. Ukázka dynamického hodnocení atrofie s pomocí fluid registered MR. Voxely s progresivní atrofií jsou značeny studenými barvami. Převzato z Fox NC, Freeborough PA, Rossor MN. Visualisation and quantification of rates of atrophy in Alzheimer's disease. Lancet 1996;348:94-7.

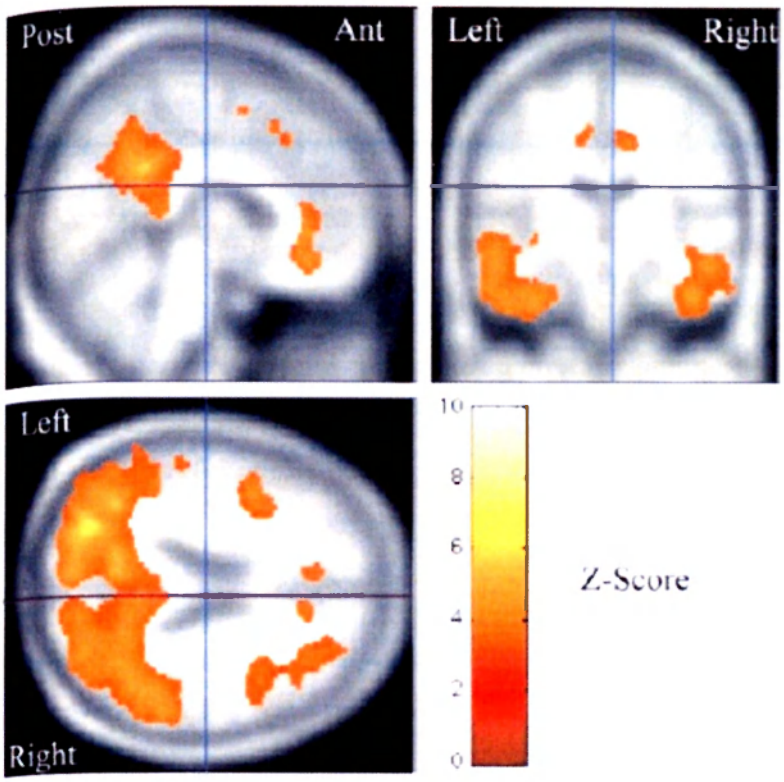
Pomocí této techniky byla u nemocných s demencí nalezena signifikantní expanze likvorových prostor korelující s celkovým úbytkem tkáně mozku (Scahill a spol. 2002). Výsledky práce Scahillové a spol rovněž ukázaly, že místa vykazující nejvyšší stupeň atrofie se s průběhem choroby mění. S pomocí fluid-registered MR bylo též prokázáno, že k atrofii CNS u nemocných s AN dochází ještě před prvními klinickými příznaky.

Měření s pomocí serial fluid-registered MR je softwarově náročné a i na silných PC zabírá několik hodin. Je však plně automatizované a při longitudinálním sledování a v terapeutických studiích patří mezi nejperspektivnější.

1.3.3.3.2. Voxel based morphometry

Pro průřezové studie se z automatických MR analýz používá technika voxel-based morphometry (VBM). Cílem VBM je porovnání téže anatomické oblasti mezi jednotlivými skupinami vyšetřovaných osob. VBM byla původně používána pro funkční zobrazovací metody jako PET, SPECT apod. Principem VBM je vytvoření univerzálního templátu- vzorce MR, složeného superpozicí několika stovek normálních měření na základě computerové normalizace dat. S tímto vzorem jsou poté srovnávány ROI u měřených klinických skupin, rozdíly jsou zaznamenány graficky. VBM se nehodí pro longitudinální sledování a tak nelze dostatečně využít například v terapeutických studiích. Není též vhodná pro tvarem komplikované hluboké struktury.

Pomocí VBM byla prokázána redukce šedé hmoty v mediální části temporálního laloku, zadní části cuneu, gyrus cinguli, a přidružených kortikálních oblastech u nemocných s AN (Baron a spol. 2001). Thompson a spol. (Thompson a spol. 2001) provedli statistickou analýzu průřezových třídimenzionálních kortikálních map a identifikovali oblasti významného úbytku šedé hmoty při srovnání nemocných s AN a kontrolní skupiny. Ukázka VBM ze srovnávací studie u nemocných s AN je na obrázku. 7.



Obr. 7. VBM. Ukázka oblastí s pokračující atrofizací u mírně pokročilé AN. Barevně označené oblasti jsou ty, ve kterých byla prokázána redukce objemu v porovnání s kontrolní skupinou. (převzato ze Scahill a spol. 2002)

Sensitivitu VBM snižuje variabilita mezi individuy.Při postupující atrofii u neurodegenerativních onemocnění se zvyšuje anatomická různorodost oblastí mozku. Malé nepravidelné útvary s velkým poměrem povrch/objem jako hipokampus podléhají snadněji nepřesnostem při měření způsobeným matematickým opracováním. Proto statisticky významný rozdíl najdeme častěji u větších anatomicky málo variabilních struktur jako jsou například postranní komory.

1.3.3.3.3. Integrovaný výpočet posunu anatomické hranice- BSI

V případě malých anatomicky složitých struktur jako je amygdala nebo hipokampus je považována manuální segmentace za zlatý standard pro kvantifikaci atrofie v daném ROI. Chyby v manuálním měření se však stávají velmi podstatnými, jde-li o velmi malé rozdíly objemu, například v longitudinálním sledování. Hipokampus u Alzheimerovy choroby ztrácí přibližně 3-6% ze svého objemu ročně (Cardenas a spol. 2003, Jack a spol. 1998), což je stejná míra odlišnosti jako je obvykle uváděná inter a intraindividuální variabilita v manuálním měření.

Značné úsilí je proto věnováno vytvoření takové automatické techniky měření, která by byla zároveň rychlá a přitom citlivá. Jako perspektivní se jeví kombinace s poloautomatickým, částečně manuálně prováděným měřením. Jednou z možností je sériová koregistrace snímků umožňující přímou

kvantifikaci ztráty objemu integrovaným výpočtem posunu anatomických hranic (boundary shift integral, BSI) (Freeborough a Fox 1997). Výhoda BSI oproti plně automatizované analýze změn objemu je, že může lokálně postihnout změny objemu specifické struktury, jako je hipokampus u AN.

U BSI se používá v první fázi fůze opakovaných snímků celého mozku systémem voxel na voxel s užitím devíti stupňů volnosti (Woods a spol. 1998). Jako druhý krok se provádí koregistrace manuálně ohraničeného hipokampu na původní snímek s pomocí 6 stupňů volnosti. Poté se provádí výpočet integrálu posunu anatomické hranice jen pro tuto danou oblast. Ukázalo se, že BSI měření zvýšilo sensitivitu a specificitu měření ve srovnání s prostým manuálním měřením u nemocných s AN (Barnesová a spol. 2004). Nelze však podobně jako fluid-registered MR použít v průřezových studiích.

1.3.3.4. Normalizace dat

1.3.3.4.1. Věk

Bylo opakovaně prokázáno, že objem mozku a jednotlivých oblastí CNS klesá s věkem. Miyahira a spol. (Miyahira a spol. 2004) uvádějí statisticky významný vztah mezi věkem a úbytkem celkového objemu mozku, šedé hmoty, prefrontální kůry, entorinální kůry a hipokampu. S věkem nejlépe v této studii korelovala atrofie hipokampu.

V literatuře se opakovaně objevily pokusy vytvořit pro různé mozkové oblasti věkovou objemovou normu. Vytvářeny byly často komplikované rovnice (Hampel a spol. 2002). Tato normalizace však nebyla nikdy provedena na dostatečně velikém souboru nemocných, aby mohla být doporučena jako standardní postup volumetrického měření.

1.3.3.4.2. Stranová dominance

U normální populace bylo opakovaně referováno o vyšších objemech mozkových struktur vpravo. Tato skutečnost nabývá na významu například u refrakterní epilepsie, kde bylo prokázáno, že 30% nemocných s refrakterní epilepsií jsou leváci, zejména ti, u nichž došlo k epileptickým projevům v důsledku přítomnosti levostranného ložiska již v dětství. Někteří autoři si kladli otázku, zda může stranová dominance objemy mesiotemporálních struktur ovlivnit a zda při srovnávání objemů u refrakterní epilepsie nutno na tuto skutečnost brát ohled, event. provést normalizaci dat.

Szabo a spol. (Szabo a spol. 2001) nalezli statisticky významnou asymetrii ve prospěch pravé strany, jak pro amygdalu, tak pro hipokampus (u normálních, zdravých jedinců), pohlaví nemělo na stranovou dominanci vliv. Asymetrie ve prospěch pravé strany byla prokázána i v některých dalších

studiích (Jack a spol. 1989, Watson a spol. 1992), v některých byl však prokázán opak (Ashtari a spol. 1991, Bhatia a spol. 1993).

1.3.3.4.3. Pohlaví

U mužů byl opakovaně prokázán vyšší objem mozku, než u žen. Stran jednotlivých ROI nebyly u některých struktur (Brabec 2005) prokázány rozdíly mezi pohlavími. Nutno dodat, že existuje jen malé množství normativních studií, které by dokázaly dát odpověď na otázku, zda je potřeba data podle pohlaví normalizovat nebo ne. Rozdíly ve velikosti mozkových substruktur související s pohlavím vymizí při normalizaci vztahující měřenou strukturu k celkovému intrakraniálnímu objemu.

1.3.3.4.4. Velikost kalvy a mozku

Lidé s větší výškou a hmotností mívají větší hlavu, mozek i jeho substruktury. Většina autorů doporučuje proto normalizovat měřené objemy a vztahovat je k celkovému intrakraniálnímu objemu (ICV) nebo celkovému objemu mozku (TBV). Normalizace se provádí buď jednoduchým poměrem/dělením nebo s použitím metody kovariance (Jack a spol. 1989). V některých studiích se používají jednoduché odhady celkového intrakraniálního objemu a celkového objemu mozku, které jsou s objemem mozku v úzké korelaci (jako je plocha měřená v řezu, ve kterém je první patrná comissura anterior). Argumentem pro normalizaci se stanovením celého mozku nebo intrakraniálního prostoru jako ROI jsou možné individuální rozdíly ve tvaru lbi.

ICV může být definován jako objem uvnitř krania, obsahující mozek, meningy a mozkomíšní mok. Hodnota intrakraniálního objemu nepodléhá změnám díky patologickým procesům. Paradoxně však až na výjimky neexistují normativní studie, které by se hledáním vztahu mezi objemem mozkových oblastí a ICV nebo TBV hlouběji zabývaly. Barnesová a spol. (Barnesová a spol. 2004) definují vztah mezi objemem hipokampu a celkovým objemem mozku tímto matematickým vztahem.

$$h_i^* = h_i.(t_0/t_i)^{\alpha}$$

kde h_i^* je normalizovaný objem, h_i absolutní naměřený nenormalizovaný objem, t_i intrakraniální objem (ICV) i-tého jedince a t_0 průměrný ICV.

U patologických stavů postihujících CNS se intrakraniální objem nemění. Pokud je tedy atrofický objem sledované struktury dáván do poměru k intrakraniálnímu objemu, výsledná atrofie se oproti

kontrolní skupině podstatně zvýrazní; může tak docházet k falešně pozitivním výsledkům a snižuje se tak specificita měření. Podobně problematická je relativizace objemů s použitím celkového objemu mozku. U neurodegenerativních onemocnění jako je AN může být tempo atrofie jednotlivých substruktur mozku rozdílné v závislosti na stadiu onemocnění. Proto pokud je srovnáván například objem hipokampu nebo amygdaly v časném stadiu onemocnění s celkovým objemem mozku, jsou v takové situaci srovnávány dvě struktury s nestejným stupněm atrofie. Vztažení naměřeného lokálního objemu a velikosti kalvy nebo celého mozku zůstává proto diskutabilním krokem ve volumetrickém měření.

1.3.4. MR volumetrie ve výzkumu a praxi

Nejčastěji volumetricky měřenými strukturami jsou mesiální části temporálního laloku: hipokampus a amygdala. Cílovými skupinami jsou nemocní s temporální epilepsií, schizofrenií, autismem, bipolární poruchou a jinými psychiatrickými onemocněními. Druhou, co do počtu studií nejrozsáhlejší skupinu tvoří nemocní s neurodegenerativními chorobami, zejména demencí. Volumetricky se měří i jiné části CNS, de facto jakákoliv anatomicky definovaná struktura rozeznatelná v MR obraze byla již volumetricky zkoumána včetně mozečku a mozkového kmene.

1.3.4.1. Alzheimerova nemoc

Alzheimerova nemoc (AN) je nejčastější příčinou demence, stručnému shrnutí základních skutečností jsme věnovali jednu z předchozích kapitol. Rozpoznání choroby může být v jejích počátečních fázích obtížné. V době, kdy jsou k dispozici nová farmaka, která mohou zpomalit progresi AN, nabývá časná diagnóza na významu. Volumetrická měření objemů hipokampu u Alzheimerovy choroby prokázala, že MR posouzení hipokampální atrofie in vivo koreluje s klinickou závažností Alzheimerovy choroby a se stupněm neuropatologických změn stanovených na postmortem preparátech (Jack a spol. 2002, Gosche a spol. 2002). Byly též nalezeny významné korelace mezi volumem atrofického hipokampu a počtem neuronů (Bobinski a spol. 2000). Gosche a spol. (Gosche a spol. 2002) porovnávali stupeň neuropatologických změn a míry atrofie hipokampu, kvantifikované MR volumetricky a u dobrovolných dárců. Vytvořili ROC (Receiver operating characteristics) křivku pro stanovení diagnózy na základě MR volumetrického měření. Sensitivita v optimálním bodě ROC křivky byla 82% a specificita 87%. Bylo zjištěno, že hodnota objemu hipokampu má i prediktivní význam pro zařazení do jedné z vyšetřovaných skupin (nemocní s lehkou kognitivní poruchou – mild cognitive impairment MCI, nedementní a dementní).

MR studie prokázaly opakovaně prospěšnost měření u osob ohrožených Alzheimerovou chorobou před objevením se prvních klinických symptomů (Fox a spol. 1996, Kaye a spol. 1997). Významných rozdílů v objemech bylo dosaženo již při srovnání skupin ve stadiu Braak I a II, tzn. potenciálně desítky let před počátkem choroby. Ztráta objemu hipokampu je výraznější a probíhá rychleji u nemocných s časnou Alzheimerovou chorobou než u zdravých dobrovolníků a proto může mít stanovení hipokampálního objemu i svou prognostickou hodnotu.

Krishnan a spol. (Krishnan a spol. 2003) srovnávali skupinu nemocných s AN léčených inhibitory acetylcholin-esterázy a skupinu nemocných s AN, která dostávala jen placebo. U nemocných, kteří byli léčeni, byla ztráta objemu hipokampu (stanovená manuálně) menší než u skupiny s placebem. Celkový objem hipokampu byl snížen o 8.2% v placebo skupině oproti 0,4% ve skupině s terapií, odstup byl 24 týdnů. I když je 8,2% úbytek za tak krátkou dobu překvapivě vysoký, je tato studie zajímavým podnětem k tomu, aby byly MR objemy nahlíženy nejen jako potenciální marker progrese choroby, ale i marker ke stanovení účinku terapie.

Ve studii využívající automatického zpracování s pomocí VBM byla nalezena atrofie zadního cingulárního gyru a prekuneu u časné AN (Baron a spol. 2001). Tyto výsledky jsou v souladu s faktem, že ztráta paměti předchází celkovému zhoršení kognitivních funkcí u Alzheimerovy choroby.

1.3.4.2. Extrapyramidová onemocnění

Vedle demencí se MR volumetrie uplatňuje v experimentálním výzkumu dalších neurodegenerativních onemocnění jako morbus Parkinson nebo progresivní supranukleární obrna (PSP). U morbus Parkinson jsou nejčastěji měřenou strukturou bazální ganglia. Obtížné je ohraničení zejména v oblasti kaudy nuclei caudati, kde je simultánní kontrola ve všech třech rovinách nezbytná.
Vedle toho byly u nemocných s Parkinsonovou nemocí měřeny rozličné oblasti CNS. Překážku pro MR volumetrické měření u nemocných s Parkinsonovou nemocí a syndromem představují pohybové artefakty vznikající v důsledku tremoru, které znemožňují pořízení snímků dostatečně kvalitních pro MR volumetrickou analýzu.

U nemocných s PSP byla prokázána globální mozková atrofie, stejně jako atrofie ncl. caudatus (Cordato a spol. 2002). Schulz a spol. (Schulz a spol. 1999) měřili striatální, mozečkový objem a objem mozkového kmene u nemocných s idiopatickým parkinsonským syndromem (IPS), progresivní supranukleární obrnou (PSP) a mnohočetnou systémovou atrofií s převažujícím klinickým obrazem Parkinsonova syndromu (MSA-P). Nemocní byli porovnáváni se skupinou 46 zdravých dobrovolníků. Průměrné objemy striata, mozečku a mozkového kmene byli u nemocných s IPS normální, ale u nemocných s PSP a MSA P byli zjištěny redukované objemy. Na základě diskriminační analýzy se

autorům podařilo odlišit nemocné s PSP od nemocných s IPS a MSA-P. Ghaemi a spol. nalezli snížení objemu putamen u nemocných s MSA-P oproti pacientům s IPS (Ghaemi a spol. 2002). Diferenciální diagnóza mezi idiopatickou Parkinsonovou nemocí a mnohočetnou atrofií s predominantním parkinsonismem je obtížná, proto by zde mohla MR volumetrie v diagnostice sehrát důležitou roli.

Laakso a spol. konstatovali snížený objem hipokampu u nemocných s Parkinsonovou nemocí, který byl dokonce nižší než u nemocných s Alzheimerovou demencí (Laakso a spol. 1996).

1.3.4.3. Roztroušená skleróza

Roztroušená skleróza (RS) je pro svůj dynamický průběh onemocněním, kterému je věnována stále větší pozornost v souvislostí s experimentálním využitím MR volumetrie. Longitudinálně jsou nejčastěji sledovány měnící se objemy sklerotických plak v čase. Magnetická rezonance se ukazuje citlivější pro stanovení progrese patologických změn než klinické vyšetření (Jinochová a spol. 2003).

Měřen je celkový T1 hypointenzní objem lezí a celkový T2 či FLAIR hyperintenzní objem lezí, součet objemů lezí se označuje jako tzv. lesion load. Lesion load se většinou stanovuje s pomocí automatické segmentace na základě stanovení prahu intenzity MR signálu v místě plaky. Lesion load je po automatickém softwarovém zpracování významným údajem, například pro korelaci s kognitivními funkcemi nebo tremorem (Feys a spol. 2005). Byl zjištěn přímý vztah mezi lesion load a atrofií bílé a šedé hmoty, existuje též korelace lesion load s tíží onemocnění a věkem počátku symptomů (čím nižší věk, tím větší lesion load a atrofie bílé a šedé hmoty) (Tedeschi a spol. 2005).

U RS se provádí též MR volumetrie celého mozku. U nemocných léčených intravenózním imunoglobulinem byla konstatována pomaleji postupující atrofie mozku ve srovnání s nemocnými, kteří tuto léčbu nedostávali. Možnosti MR volumetrie u MS jsou poněkud limitovány skutečností, že nelze spolehlivě detekovat lesion load u intrakortikálních lezí (Geurts a spol. 2005).

1.3.4.4. Psychiatrická onemocnění

Nejrůznější volumetrická měření se provádějí u celého spektra psychiatrických onemocnění. Struktury, které jsou v psychiatrických studiích nejčastěji předmětem zájmu, jsou amygdala a oblasti frontálního a temporálního laloku

Odlišnosti v objemu amygdaly ve srovnání s kontrolní skupinou byly pozorovány u afektivních poruch. Zvýšený objem amygdaly byl referován u nemocných s temporální epilepsií a komorbidní depresí a u nemocných s bipolární poruchou (Tebartz van Elst a spol. 2001, Lange a Irle 2004). Byl rovněž zaznamenán u nemocných s první příhodou deprese (Frodl a spol. 2003). Zvýšený objem amygdaly bývá

dáván do souvislosti se zvýšeným metabolismem, prokázaným i s pomocí funkčních neurozobrazovacích metod (Abercrombie a spol. 1998). U nejrůznějších patologických skupin byla též popisována redukce objemu hipokampu, například u žen s anamnézou sexuálního abusu v dětství a u posttraumatické stresové poruchy (Gurvits a spol. 1996). Redukce objemu levé orbitofrontální kůry byla popsána u nemocných s ADHD (Hesslinger a spol. 2002), objemy amygdaly a hipokampu byly měřeny i u autismu (Rojas a spol. 2003).

1.3.4.5. Epilepsie

I přes léčbu se až u 30% nemocných vyvíjí refrakterní epilepsie s opakovanými farmakologicky nepotlačitelnými záchvaty. Hipokampální skleróza se vyskytuje u 60-70% nemocných s refrakterní epilepsií. Často je nesnadné ji rozpoznat a pouhým vizuálním hodnocením ji není možné kvantifikovat. Nutnost formálního volumetrického měření pro stanovení diagnostického nebo léčebného postupu je ale kontroverzní. MR volumetrie nepatří mezi základní vyšetření pro indikaci epileptochirurgických výkonů, její hlavní význam spočívá v experimentálním výzkumu. MR volumetrie je důležitá pro pochopení procesu epileptogeneze a vlivu záchvatů na atrofizaci mesiálních temporálních struktur. Přesto někteří autoři v minulosti vyslovili názor, že MR volumetrie může být nápomocná i pro stanovení lateralizace ložiska ve sporných případech. Ve studii Cendese a spol. byla správně určena lateralizace v 83% případů pouze s pomocí MR volumetrie (Cendes a spol. 1997). Ipsilaterální redukce volumu hipokampu je jedním ze základních příznivých prognostických faktorů pro dobrý terapeutický výsledek po epileptochirurgickém resekčním výkonu (Arruda a spol. 1996). Oproti tomu se uvádí, že pouze 16-56% pacientů s normálním MR obrazem má naději, že bude z epileptochirurgického výkonu profitovat. Jutila a spol uvádějí, že 1 SD redukce objemu mesiálních temporálních struktur ve srovnání s kontrolní skupinou byla v jejich studii prognostickým faktorem pro dobrý pooperační výsledek (stupeň I-II podle Engela) (Jutila a spol. 2002). Byla nalezena korelace mezi MR volumetrií hipokampu a výsledky MR spektroskopie (Sawrie a spol. 2001). MR volumetrie může být jistě považována za jednu z doplňkových metod v prechirurgické diagnostice epilepsie.

Kalviainen a Salmenpera porovnávali objem amygdaly a hipokampu s výskytem febrilních záchvatů a intrakraniálních infekcí v anamnéze. (Kalviainen a Salmenpera 2002). Nemocní s chronickou kryptogenní refrakterní temporální epilepsií měli nižší objem hipokampu na straně ložiska. Velikost ipsilaterálního hipokampálního objemu korelovala negativně s počtem prodělaných záchvatů. Na základě těchto údajů vyslovili autoři hypotézu, že opakované záchvaty postihující hipokampus se projeví dalším snížením jeho objemu. Chronická epilepsie se zřejmě podílí i na ztrátě amygdalárního objemu (Kalviainen a spol. 1997).

3.4.6. Tumory

Myšlenka na MR volumetrické sledování tumorů se objevuje již od doby prvních CT a MR volumetrických analýz (Costello a spol. 1983), této problematice je však doposud věnováno méně pozornosti než kvantifikaci atrofie u neurodegenerace.

Klinická odpověď na léčbu nádoru, jak CNS, tak i jiných orgánů se objevuje často až po ukončení terapie. Smysl a možný klinický význam MR volumetrie tumorů spočívá v longitudinálním sledování, zejména pak v hodnocení odpovědi na radio- nebo chemoterapii. MR volumetrie může být v tomto ohledu citlivější než klinické symptomy. Lze tak získat doplňující data pro plánování další léčby. Znát velikost nádoru pro zaplánování radioterapie je velmi důležité například u očních nádorů. Při experimentálních studiích dosáhla hodnota korelace objemu hmoty simulující oční tumor a objemu měřeného na MR 0,96 (Lemke a spol. 2003), objem tumorů lze tedy stanovit s poměrně velkou přesností.

Ve studii Bendszuse a spol. (Bendszus a spol. 2002) byl hodnocen vliv předoperační embolizace meningeomů na morfologické a metabolické změny tumoru. Rozsah devaskularizace byl vedle angiografie stanoven i s pomocí MR volumetrie. Benesch a spol. prováděli v krátkých intervalech opakovanou MR volumetrii prolaktinomů během léčby intramuskulárními aplikacemi bromokriptinu (Benesch a spol. 1995) a nalezli 25-35% redukci objemu tumorů během 7 nebo 11 dnů. Snížení objemu prolaktinomu bylo doprovázeno snížením hladiny prolaktinu v séru a zlepšením perimetru. Konec léčebného účinku bromokriptinu se projevil opětovným nárůstem objemu tumoru, v průměru 30 dní po ukončení léčby.

Jednou z dalších oblastí uplatnění MR volumetrie je sledování neurinomů akustiku. Pomalu rostoucí neurinomy mohou být sledovány po mnoho let bez nutnosti intervence. Niemczyk a spol. měřili tempo růstu neurinomů (Niemczyk a spol. 2002). Podle těchto autorů mohou být sledovány bezpečněji malé neurinomy, protože zvyšování jejich objemu probíhá v delším časovém úseku. Tempo růstu je zásadní pro stanovení dalšího léčebného postupu.

MR volumetrie v onkologii se uplatňuje i u jiných než neurologických pacientů. U karcinomu děložního čípku bylo prokázáno, že existuje silná korelace mezi rychlostí regrese velikosti tumoru a výsledkem terapie (Mayr a spol. 1996). MRI volumetrie byla rovněž použita ve sledování reakce na adjuvantní chemoterapii u nemocných s rektálním karcinomem (Kim a spol. 2005).

Nové perspektivy v určování objemu tumorů in vivo představuje automatická MR analýza jako je BSI nebo fluid registered MR.

1.3.4.7. Hydrocefalus

Normotenzní hydrocefalus (NTH) je často obtížné odlišit od degenerativních a vaskulárních demencí u starších pacientů pro mozkovou atrofii s dilatací komor, tzn. hydrocefalem ex vacuo neboli centrální atrofií.

S výjimkou uvedených starších prací existuje mezi elektronicky dostupnými odkazy jen jediná studie zabývající se srovnám objemu likvorových prostor u nemocných s normotenzním hydrocefalem a AN (Kitagaki a spol. 1998). Jako spolehlivé se v této studii ukázalo měření komor, sylvijských rýh a fissury medialis superior. U pacientů s normotenzním hydrocefalem byly konstatovány vyšší objemy komor a nižní objem u suprasylvických likvorových prostor ve srovnání se skupinou nemocných s AN. Průměrný objem sylvijské fissury byl u nemocných s NTH vyšší.

Volumetrické techniky: metodika, úskalí měření a možnosti využití-souhrn

První práce pokoušející se exaktně měřit regionální mozkové objemy se objevily v padesátých a šedesátých letech minulého století. Díky nástupu MR bylo možné se zaměřit na anatomicky specifické oblasti mozku a objemy takto naměřených oblastí posléze vztáhnout i k výsledkům nejrozmanitějších neurologických klinických testů. Rychlý vývoj softwaru a počítačové techniky v posledních patnácti letech pak umožnil i automatizované zpracování MR obrazu. Na přesnost měření mají vliv nejrůznější artefakty, jako tloušťka řezu, velikost voxelu a volba MR sekvence. Volumetrické techniky lze rozdělit na manuální, u nichž se určují hranice oblasti zájmu podle anatomického atlasu a automatické, které využívají speciálních softwarových metod k automatickému propočtu objemů na základě rozdílu intenzit. Semiautomatické metody jsou takové, které oba předchozí přístupy kombinují. Automatické nebo arbitrární stanovení objemu je velmi přesné, výsledný objem však zvláště u složitějších struktur jako je amygdala a hipokampus neodpovídá skutečnému anatomickému objemu. Doposud neexistují jednotná pravidla pro MR volumetrii.

V longitudinálním sledování se používá automatická segmentace celého mozku, kdy nemocní jsou si během sériových vyšetření svou vlastní kontrolní skupinou. Tyto metody se úspěšně využívají ke stanovení progrese globální mozkové atrofie a jsou užitečné v diagnostice či při stanovení účinku léčby.

Většina autorů provádí normalizaci absolutních objemů k referenčním hodnotám jako je intrakraniální objem, celkový objem mozku, ale i věk apod., přímý vztah měřených mozkových regionů k těmto referenčním hodnotám však prokázán nebyl.

Nejčastěji volumetricky měřenými strukturami jsou mesiální části temporálního laloku: hipokampus a amygdala. Cílovými skupinami jsou nemocní s demencí, extrapyramidovými onemocněními, temporální epilepsií, schizofrenií, autismem, bipolární poruchou a jinými onemocněními.

MR volumetrie se experimentálně využívá i v diagnostice roztroušené sklerózy, tumorů a hydrocefalu.

2. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

2.1. Cíle práce

Základem předkládané práce je hodnocení vztahu regionální mozkové atrofie a postižení kognitivních funkcí u nemocných s Alzheimerovou nemocí. Skupina vyšetřovaných osob v předkládaných studiích byla vybrána podle diagnostických kriterií Alzheimerovy nemoci (McKhan a spol. 1984), skupina kontrolních osob byli zdraví dobrovolníci spárovaní pohlavím a věkem a s podobným stupněm dosaženého vzdělání. Stupeň mozkové atrofie byl určen změřením objemu in vivo na MR snímcích volumetrickou metodou. Míra a typ kognitivního deficitu byly hodnoceny rozmanitými neuropsychologickými testy. Pro naší práci byly vytýčeny následující úkoly a otázky:

1. Srovnání objemů amygdaly u nemocných s AN a zdravé populace, měřených in vivo s pomocí MR volumetrie, a následné srovnání s objemy amygdaly měřenými in vitro na post mortem získaných preparátech od zdravých dárců.
2. Existuje v populaci nemocných s Alzheimerovou nemoci vztah mezi atrofií amygdaly, hipokampu a globálním kognitivním deficitem vyjádřeným škálou Mini Mental Scale (MMSE) a testy deklarativní paměti?
3. Existuje u pacientů s Alzheimerovou nemocí vztah mezi atrofií amygdaly a tíží a frekvenci neuropsychiatrických symptomů, vyjádřených škálou Neuropsychiatric inventory (NPI)?
4. Existuje u nemocných s mírnou nebo středně pokročilou Alzheimerovou nemocí vztah mezi amygdalární atrofií a stupněm emoční agnózie? Existuje takový vztah i pro jiné části limbického systému jako je gyrus cinguli nebo přední část temporálního laloku?

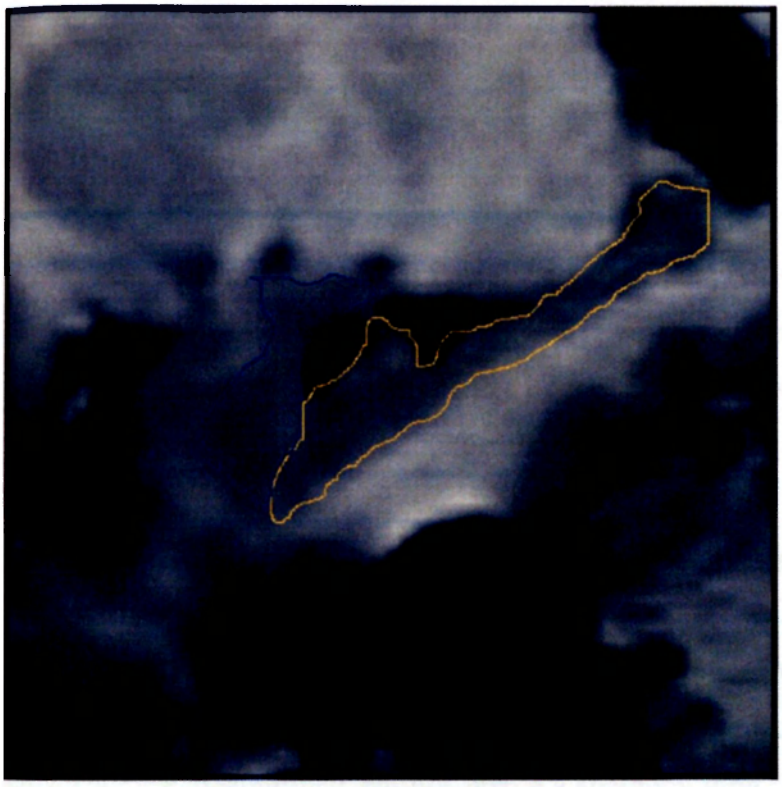
3. MATERIÁL

Vyšetřili jsme celkem 69 pacientů s diagnózou pravděpodobné AN podle kritérií NINCDS-ADRDA (McKhan a spol. 1984).

Celkem 17 dobrovolníků (9 mužů a 8 žen) bylo vybráno do kontrolní skupiny. Jednalo se většinou o partnery nebo příbuzné nemocných s AN. U kontrolních osob byla anamnesticky vyloučena symptomatická vaskulární onemocnění, abuzus alkoholu a trauma CNS, ve zdravotní dokumentaci ani anamnesticky nebyla u kontrolních osob zaznamenána neurologická či psychiatrická onemocnění. MMSE skóre bylo u kontrolní skupiny ve všech případech vyšší než 29. Všichni pacienti nebo zplnomocněné osoby pečující o nemocné a členové kontrolní skupiny poskytli informovaný souhlas s účastí na studiích.

U 16 subjektů měřených post mortem (dobrovolní dárci ze sbírek Anatomického ústavu 1. LF UK) nebyla v anamnéze lékařské zprávy zaznamenána žádná neurologická nebo psychiatrická onemocnění a podobně i v případech získání preparátů z dárců předaných patologickým oddělením nebyly v sekčním protokolu uvedeny žádné patologické změny, které by ukazovaly na onemocnění postihující CNS. Skupina byla sestavena tak, aby se shodovala pohlavím a věkem se skupinou nemocných s AN.

Obr.8. Sagitální pohled na amygdalu (modře) a hipokampus (oranžově) u zdravého člověka



4. METODA

Nemocní s AN podstoupili obvyklé neurologické vyšetření, tíže a charakter kognitivního deficitu byly stanoveny s pomocí neuropsychologických testů:

4.1. Neuropsychologické testy

4.1.1. Mini mental state examination

Mini mental state examination (MMSE) (Folstein a spol. 1975) se používá jako rutinní test ke stanovení globálních kognitivních funkcí.

4.1.2. Bentonův test

Je testem na výbavnost informací (Benton 1963). V našem případě provádíme tzv. administraci A, kdy jsou vyšetřované osobě prezentovány geometrické obrazce po dobu 10 sekund. Okamžitě po zakrytí je vyšetřovaná osoba vyzvána, aby obrazce nakreslila. Skórován je počet korektních bodů a chyb, maximální skóre je 10 bodů. Benton test je testem vizuální paměti, která je závislá na hipokampu.

4.1.3. Test 16 slov

Test 16 slov vychází z Grober-Buschkeova testu (Buschke 1984). V testu se vyšetřovaná osoba postupně učí šestnáct objektů, zapamatování je posíleno kategorickou nápovědou. Vybavování je spontánní a pro nevybavené předměty je opět použito kategorické nápovědy. Maximální skóre je 16 bodů, test hodnotí paměť závislou na hipokampu.

4.1.4. Škála neuropsychiatrických příznaků - neuropsychiatric inventory

Škála neuropsychiatrických příznaků - neuropsychiatric Inventory (NPI) je dotazník hodnotící tíži a frekvenci 10 základních behaviorálních poruch: bludy, halucinace, euforie, deprese, anxieta, agitace/agrese, dezinhibice, labilita, apatie a aberantní motorické chování; (Cummings a spol. 1994). Hodnocení poskytuje osoba, která o nemocného pečuje. Tíže je hodnocena od 1 (občasná, méně než jednou za týden) po 4 (velmi častá, denní, nebo kontinuální); frekvence je hodnocena od stupně 1 (mírná)

po stupeň 3 (těžká). Součin tíže a frekvence se pohybuje mezi 1 a 12 body pro každou aberaci, v celkovém součtu pro všech deset behaviorálních poruch je maximální skóre 120.

4.1.5. Test identifikace známých a neznámých tváří

Vyšetřovaným osobám je v tomto testu prezentováno 10 známých tváří (známí umělci- zpěváci, herci, politici) a deset osob neznámých v náhodném pořadí. Nemocní s AN určují, zda osobu na obrázku znají či nikoliv. Skóre je součtem správných odpovědí jak pro známé tak pro neznámé tváře. Maximální skóre bylo 20.

4.1.6. Test rozeznávání emocí

Vyšetřovaní v tomto testu označují šest základních emocí (štěstí, překvapení, strach, hněv, smutek a znechucení) na základě výrazu tváře, obr. 9. V testu používáme fotografie modelů z komerční sady Ekmana a Friesena (1975), vybraná sada fotografií byla validována jako nejčastěji korektně rozpoznávaná u normální populace (Gray 1997). Maximální dosažitelné skóre je 24. Pod každým snímkem je uvedeno šest možných variant řešení. Snímky jsou prezentovány ve standardně určeném pořadí stanoveném náhodně. Vyšetřované osoby jsou požádány, aby určily, která z nabídnutých emocí označuje výraz tváře nejlépe. Možné maximum pro každou z emocí je 4. Jedna z modelových tváří, která se neobjevila v konečném testu, byla použita k cvičení a nebyla počítána v celkovém skóre. U všech vyšetřovaných bylo provedeno vyšetření vizu, aby bylo zaručeno, že výsledky testu nebyly ovlivněny poruchou zraku.

Průměrná uplynulá doba mezi provedením MR a neuropsychologických testů byla 0.24 měsíce u pacientů a 4.3 měsíce u zdravých subjektů.

4.2. MR volumetrie

U účastníků studie byla provedena NMR mozku na 1,5 T přístroji Intera (Philips,1,5T 2004, Best, Nizozemí) s použitím standardní hlavové cívky (TR 2000 ms, TE 13 s, TI 350 ms, flip angle 90, FOV 230 mm, matrix 256x180). Byly získány kontinuální 1 mm řezy v TI váženém obraze. Následně byla provedena 3D rekonstrukce, aby koronální řezy byly orientovány v rovině kolmé na spojnici comissura anterior – comissura posterior. Byly měřeny tyto struktury: amygdala, hipokampus, pól temporálního laloku a přední část cingulárního gyru.

4.2.1. Amygdala

Oblast amygdaly byla vyznačena myší řízeným kurzorem, počet voxelů v oblasti byl vypočítán s pomocí vlastního softwaru (Rasová, Krásenský a spol. 2005). Grafické vymezení amygdaly bylo provedeno v antero-posterioním směru v sérii následných řezů. Stanovení hranic amygdaly bylo provedeno v souladu s u nás nejužívanějším anatomickým hodnocením vizuálním odlišením intenzit signálu šedé a bílé hmoty.

Přední okraj amygdaly jsme stanovili v řezu přibližně 7 mm za frontotemporální junkcí a 5 mm za přední hranicí entorinální kůry. Na této úrovni je velmi těžké vymezit přední okraj amygdaly vůči okolní šedé hmotě. Zásadní je proto kontrola ve všech třech na sebe kolmých rovinách, zejména v sagitálním pohledu. Přední hranici amygdaly vymezujeme proto prostorovými značkami zprvu v sagitální rovině v mediolaterálním směru, viz obr 5A. Stejný postup je v případě potřeby opakován i v axiálních řezech. Následně jsou značky s pomocí softwaru přeneseny do roviny koronální, ve které probíhá konečná manuální segmentace. Přední hranici amygdaly určujeme v místě shluku těchto stereotaktických bodů, které definují oblast segmentace, viz obr 5B. Sulcus semilunaris dále dobře ohraničuje amygdalu od uncus gyri parahippocampalis na její mediální straně. Dolní okraj amygdaly sousedí v předních částech s bílou hmotou a okcipitálně s hipokampem, což je dobře patrné i na MR obraze, pro hranici vůči hipokampu jsme užili stejného postupu jako pro její přední okraj.

Laterální hranici amygdaly jsme určili v její dolní části proti bílé hmotě (anteriorně) a proti komoře (posteriorně). V horní části laterální hranice jsme do objemu amygdaly zavzali i amygdalo-striatickou přechodovou oblast, která je v MR obraze diferencována od pediculus putaminis.

Horní hranice amygdaly je určena vpředu proužkem bílé hmoty patrným v MR obraze těsně nad area amygdaloidea anterior a vzadu jeho pokračováním nad centrální podjádro amygdaly.

4.2.2. Hipokampus

Hranice hipokampu zahrnovaly oblasti cornu Ammonis, gyrus dentatus a subiculum. Hranice oddělující subiculum od entorinální kůry v oblasti parahipokampálního gyru byla definována jako úhel tvořený těmito dvěma strukturami. V oblasti těla hipokampu byly do měření zahrnuty subiculum, vlastní hipokampus (CA1-CA3) a gyrus dentatus. Alveus a fimbria hippocampi, které jsou patrny na zadních skenech, byly z měření vyloučeny. Spodní hranice splenia corporis callosi představuje horní hranici hipokampu v jeho nejzadnější části.

4.2.3. Pól temporálního laloku

K měření pólu temporálního laloku byla použita automatická technika segmentace s nastaveným prahem rozlišení pro odlišení intenzity parenchymu a likvoru. Posledním měřeným byl řez, na kterém se vyskytoval entorinální sulcus. Zde byla použita semiautomatická segmentace k manuálnímu odečtení mozku zakresleného automatickou analýzou, obr. 10.

4.2.4. Přední část gyrus cinguli

Z gyrus cinguli jsme za účelem dosažení co možná nejnižší variability měření volili pouze jeho přední část. Kortex předního cingulárního gyru byl ohraničen manuálně s využití kontroly všech tří na sebe kolmých rovin obdobně jako u amygdaly nebo hipokampu, obr. 11. Posledním měřeným řezem byl koronální snímek, na němž bylo možné rozeznat septum pellucidum. Přední hranice byla určena stereotaktickými body podobně jako v případě přední hranice amygdaly

4.2.5. Normalizace dat

U většiny objemů jsme provedli normalizaci dat vůči intrakraniálnímu objemu, který byl určen ohraničením vnitřního okraje kalvy na prvním koronálním řezu, na kterém se objevila comissura anterior. Ve studii zabývající se korelací atrofie amygdaly a četnosti neuropsychiatrických symptomů jsme provedli i normalizaci vůči celkovému objemu mozku (Hořínek a spol. 2006).

4.3. Volumetrické měření amygdaly na preparátech post mortem

Anatomické hodnoty objemu amygdaly byly získány měřením postmortem na histologickém preparátu na základu cytoarchitektonické stavby. Použity byly sériové řezy (100 um, 2% formaldehyd, kresylvioleť v Nisslově barvení) ze sbírek Anatomického ústavu 1. LF UK (dobrovolní dárci). Účinek formaldehydu na výsledný objem mozku byl zohledněn podle vzorce:

Vkonečný objem/90 x 100 = Vpůvodní objem

Kriteriem bylo porovnání velikosti nefixovaného bloku s jeho velikostí po histologickém zpracování. Po digitalizaci histologických řezů byla oblast amygdaly ohraničena myší řízeným kurzorem

na řezech vzdálených 1 mm od sebe. Objem amygdaly byl vypočítán vynásobením plochy vyznačené oblasti a zvolenou vzdáleností mezi měřenými řezy, tj. 1 mm (ImageJ software 2002).

4.4. Spolehlivost měření

Intraindividuální variabilita měření byla testována u 35 subjektů ve skupině. Koeficient spolehlivosti MR volumetrie byl 0,94 pro amygdalu, 0,95 pro hipokampus, 0,81 pro objem cingulárního gyru, 0,98 pro objem pólu temporálního laloku a 0,99 pro intrakraniální objem.

4.5. Statistická analýza

Rozdíly v neuropsychologických testech a regionálních mozkových objemech byly hodnoceny Mann-Whitney U testem. Vztah mezi regionálními mozkovými objemy (normalizovanými vůči intrakraniálnímu objemu) a výsledky neuropsychologických testů byly hodnoceny Spearmanovým korelačním koeficientem

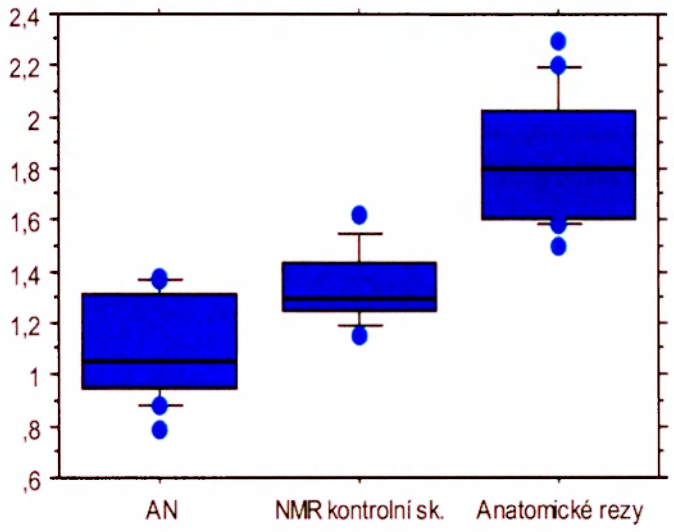
Obr.9 Rozeznávání šest základních emocí podle výrazu tváře, blíže v textu (Ekman a Friesen 1975).

5.1. Porovnání objemů amygdaly a regionálních mozkových objemů

Nebyly nalezeny statisticky významné rozdíly mezi absolutním objemem pravé a levé amygdaly měřeným in vivo u pacientů s AN, ani u kontrolní skupiny. Statisticky významný rozdíl nebyl mezi pravou a levou stranou nalezen ani v anatomických řezech. Proto jsme v našich analýzách (s výjimkou korelace atrofie amygdaly a rozpoznávání emocí) pracovali s průměrem měření obou stran.

Statistický průměr objemu amygdaly byl ve skupině nemocných nepatrně vyšší u mužů než u žen (1,15+/-0,24 cm3 vs 1,03+/-0,17 cm3), statisticky významná korelace mezi objemem amygdaly a pohlavím však nalezena nebyla, a to ani na anatomických preparátech.

Srovnání objemů amygdaly in vivo prokázalo opakovaně nižší objem amygdaly u nemocných s AN ($p<0,01$), a to jak pro absolutní, tak pro relativní hodnoty, viz tabulka č. 4 a graf A. Hodnoty objemů amygdaly získané měřením na anatomických řezech se lišily od objemů měřených u pacientů s AN ještě významněji ($p<0,001$). Statisticky významný rozdíl byl však zaznamenán i pro in vivo a post mortem měřené objemy u zdravých osob ($p<0,01$). Graf A ukazuje srovnání objemu amygdaly nemocných s AN, v kontrolní skupině MR a ve skupině anatomické.



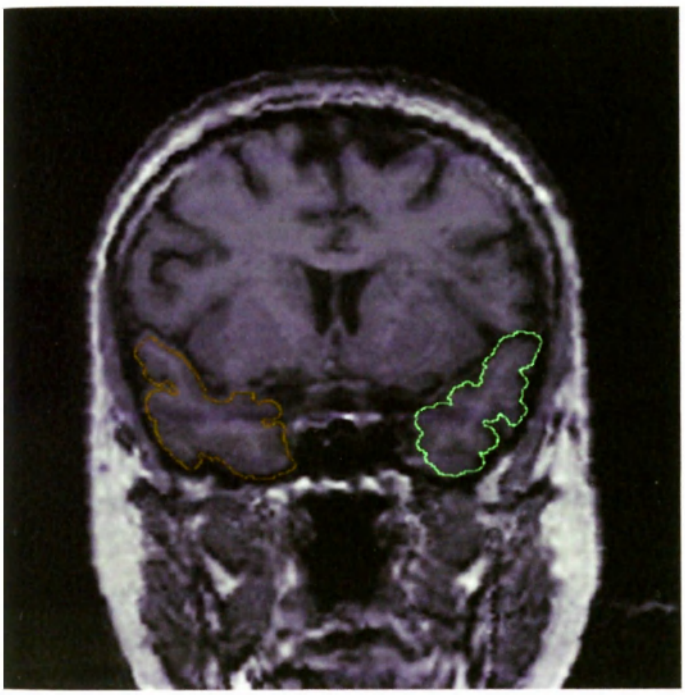
Graf A. Porovnání objemu amygdaly nemocných a kontrolní skupiny měřených na MR a objemů amygdaly získaných anatomickým měřením (Hořínek a spol. 2005); statisticky významně se lišil objem amygdaly měřený u Alzheimerovy nemoci a u kontrolní skupiny ($p<0,01$), ještě významnější byl rozdíl při srovnání kontrolní skupiny a objemů měřených na anatomických řezech ($p<0,001$). Významné odlišnosti jsme zaznamenali i při srovnání skupiny zdravých dobrovolníků a dárců ($p<0,01$).

Tabulka 4. Srovnání absolutních a normalizovaných objemů pro amygdalu a hipokampus

	AN	Kontrolní skupina
V_a	1014±178*	1208±79*
V_{hip}	1623±313χ	2518±251χ
TBV_{ac}	7886±2092*	8909±547*
$V_a/ICA_{ac}*100$	7.84±1.98*	10.03±0.71*
$V_{hip}/ICA_{ac}*100$	12.04±3.62χ	21.19±2.46χ
$V_a/TBV_{ac}*100$	14.42±4.1	13.2±0.83
$V_{hip}/TBV_{ac}*100$	27.92±3.19χ	22.03±5.9χ
$V_a/[TBV_{ac}/ICV_{ac}]*100$	58.2±11.67χ	92.37±9χ
$V_{hip}/[TBV_{ac}/ICV_{ac}]*100$	90.02±25.89χ	192.47±23.44χ

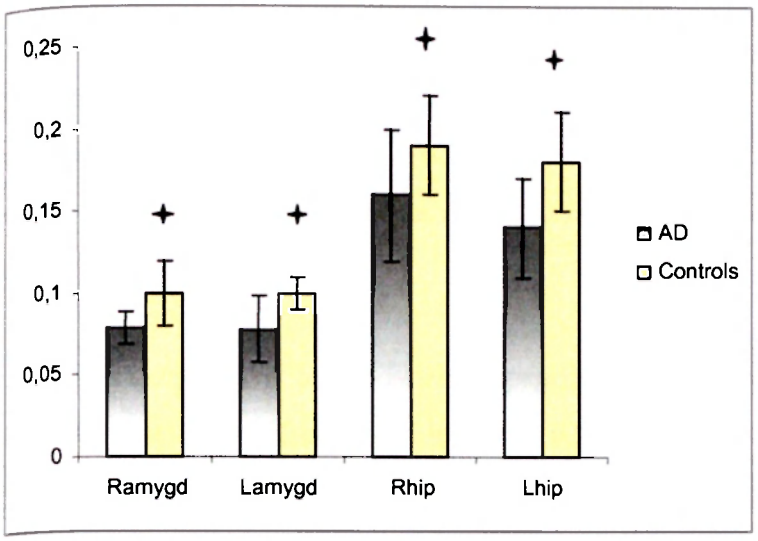
*V_a absolutní amygdalární objem, V_{hip} absolutní hipokampální objem, ICV_{ac} intrakraniální objem na úrovni přední komisury, TBV_{ac} celkový objem mozku na úrovni přední komisury, *p<0.01, χ p<0.0001, † p<0.05; jednotky absolutních objemů v mm^3; (Hořínek a spol. 2006)*

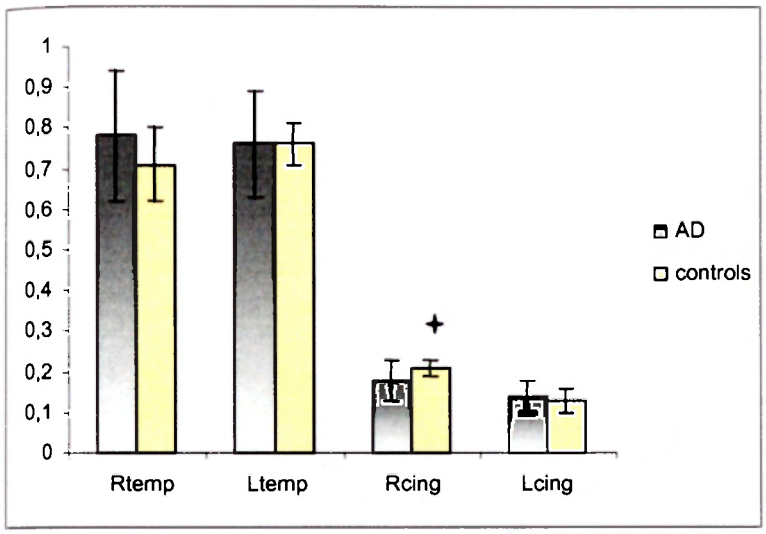
Opakovaně významně se lišily absolutní i normalizované objemy hipokampu, viz tab.4. Statisticky významný rozdíl nebyl nalezen v případě levého cingulárního gyru a pólů temporálních laloků, viz graf.B.



Obr. 10. Ukázka semiautomatické segmentace pólu temporálního laloku. V místě počínajícího entorinálního sulcu (vpravo) je zapotřebí manuální subtrakce zbytku mozku

Graf B ukazuje rozdíly mezi relativními objemy mezi uvedenými mozkovými strukturami u 23 nemocných s AN v porovnání se skupinou zdravých dobrovolníků, statisticky významné rozdíly jsou vyznačeny hvězdičkou ($p<0,01$); nelišily se objemy pólu temporálního laloku a levého cingulárního gyru. (Na ose y objem v cm^3, měřítko 0,1)





5.2. Porovnání neuropsychologických testů

Podle očekávání dosáhli v neuropsychologických testech nemocní s AN horších výsledků než zdraví dobrovolníci, viz tab. 5. U všech subjektů ve skupině s AN byl zaznamenán alespoň jeden neuropsychiatrický symptom. Nejčastějšími byly apatie (48%), dysforie (48%), labilita (41%), anxieta (37%) a agrese (33%), k méně častým patřilo aberantní motorické chování (28%), dezinhibice (19%), euforie (15%), bludy (11%) a halucinace (7%).

Tabulka5. Srovnání výsledků neuropsychologických testů u nemocných s AN a kontrolní skupiny

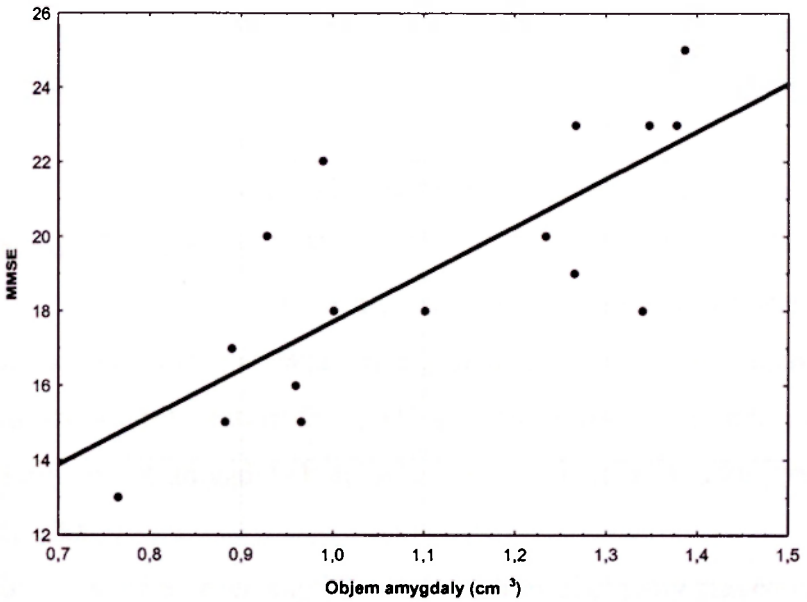
	AN	Kontrolní skupina
MMSE	20,95±4,79**	30
16 slov	8,31±3,18**	15,9±0,3
Bentonův test	7,1±2,27*	9,5±0,92
NPI	25.8±21.5	X
Rozeznávám emoci	15,55±SD 3.9**	19.6±2,7
Test identifikace tváří	16.0±2,62*	18,4±1,1

**P < 0.05; **P < 0.01. NPI škála se vytváří na základě údajů od pečovatele, proto nemohla být v kontrolní skupině hodnocena*

Ve skupině AN bylo postiženo specifičtěji rozeznávání negativních emocí. Skóre nemocných s AN bylo v testu identifikaci tváří lepší než v testu rozeznávání emocí ($p<0,05$ vs $p<0,01$).

5.3. Korelace atrofie amygdaly a ostatních regionů s neuropsychologickými testy

Opakovaně byla nalezena statisticky významná korelace mezi objemem amygdaly a globálním kognitivním deficitem vyjádřeným skóre dosaženým v MMSE. Nejsilnější byl tento vztah v naší první práci ($r=0,77$, $p<0,0005$) (Hořínek a spol. 2005), ve které jsme nestanovili limit pro dolní hranici MMSE. Vztah objemu amygdaly k výsledku MMSE v této práci ukazuje graf C.



Graf C. Vztah mezi úrovní kognitivního deficitu vyjádřenou MMSE a stupněm atrofie amygdaly (Hořínek a spol. 2005)

Objemy pravého a levého hipokampu a levého pólu temporálního laloku byly signifikantně korelovány s výsledky paměťových testů: s testem 16 slov nebo Bentonovým testem (tabulka 6). Nenalezli jsme žádný významný vztah mezi testy deklarativní paměti a amygdalárním objemem.

Tabulka 6. Korelace výsledků neuropsychologických testů s regionálními mozkovými objemy

	Lamygd	Ramygd	Lhip	Rhip	Ltemp	Rtemp	Lcing	Rcing
MMSE	0,30	**0,49***	**0,61***	**0,55***	0,27	0,31	0,19	0,22
16 slov	0,00	0,24	**0,62***	**0,51***	0,36	0,41	0,19	0,30
Benton	0,00	0,46	**0,53***	0,46	0,33	0,4	0,14	0,31

Tabulka7. Korelace regionálních mozkových objemů a testu rozpoznávání emocí

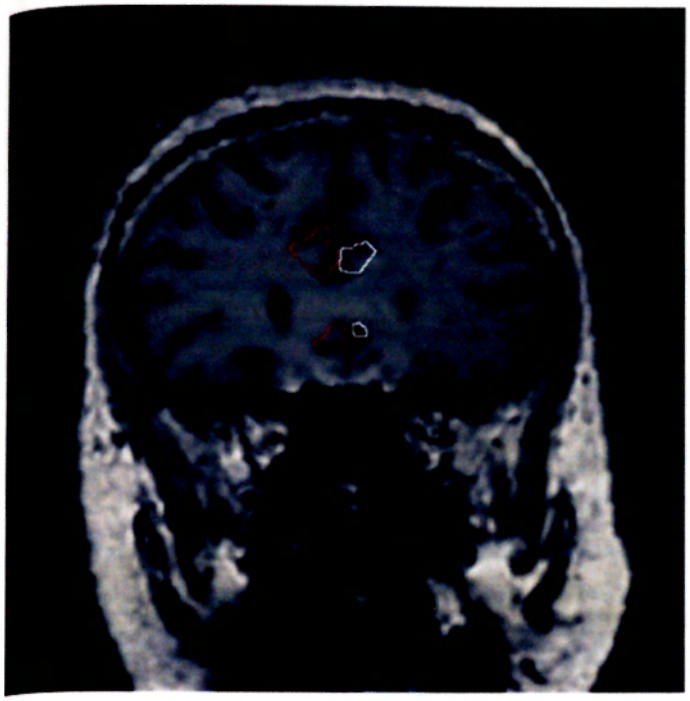
	Lamygd	Ramygd	Lhip	Rhip	Ltemp	Rtemp	Lcing	Rcing
Štěstí	***0,54****	-0,11	-0,3	0,05	-0,25	0,17	0,21	0,09
Překvapení	0,04	0,14	0,07	0,05	-0,15	-0,23	0,17	0,07
Smutek	0,25	**0,34***	0,11	0,3	0,01	0,06	0,15	-0,13
Hněv	**0,49***	***0,56****	***0,58****	***0,55****	-0,11	0,00	0,04	0,28
Strach	0,3	0,29	0,01	0,05	-0,25	-0,28	-0,05	0,30
Znechucení	0,34	0,13	0,19	0,07	0,3	-0,12	-0,08	-0,01
Celkem	***0,54****	0,32	0,28	0,27	0,1	0,05	0,12	0,20

**korelace na hladině P < 0.05, hodnoty r jsou v takovém případě vytištěny tučně **korelace na hladině P < 0.01, hodnoty r jsou v takovém případě vyznačeny tučně a kurzívou; hodnoty jsou vyjádřením Spearmanova korelačního koeficientu; L- levá, R- pravá*

Nalezli jsme signifikantní korelaci pólu levého temporálního laloku a testu identifikace známých a neznámých tváří ($p<0,05$).

Korelační analýza mezi testem rozeznávání emocí prokázala signifikantní vztah mezi schopností rozeznávat emoce a některými regionálními mozkovými objemy; atrofie levé amygdaly korelovala s rozeznáváním štěstí ($r=0,54$, $p<0,01$), hněvu ($r=0,49$, $p<0,05$) a s celkovým skóre v testu ($r=0,54$, $p<0,01$); atrofie pravé amygdaly korelovala s rozeznáváním smutku ($r=0,34$, $p<0,05$) a hněvu ($r=0,56$, $p<0,01$), viz tabulka 7.

Byla rovněž nalezen signifikantní vztah mezi objemy pravého a levého hipokampu a rozeznáváním hněvu ($r=0,55$, resp. 0,58 pro levou stranu, $p<0,01$).



Obr. 11. Ukázka manuální volumetrie cingulárního gyru

6. DISKUZE

6.1. Význam longitudinálních studií a kontroverzní normalizace dat

Vzhledem k tomu, že všechny naše studie byly průřezové, zmíníme na tomto místě krátce význam studií longitudinálních.

Longitudinální sledování je užitečné jak při stanovení diagnózy, tak při sledování efektu léčby. U neurodegenerativních onemocnění předcházejí neuropatologické změny první klinické příznaky i o několik let (Kaye a spol. 1997); hlavní výhoda MR volumetrického sledování tak spočívá v možnosti stanovení diagnózy neurodegenerativních změn u rizikových skupin pacientů před klinickým počátkem onemocnění (Fox a spol. 1996). Při longitudinálních studiích se provádějí sériová MR volumetrická měření a sleduje se progrese atrofie mozku a jeho podoblastí. Globální atrofie mozku u postižených AN je odhadována na 4-6% za rok (Cardenas a spol. 2003), sledování je proto náročné na přesnost měření, které by mělo progresi neurodegenerace odlišit od fyziologické atrofizace spojené se stárnutím. Proto jsou nejvhodnějším objektem k longitudinálnímu volumetrickému sledování mozkové struktury s relativně větším objemem jako například mozkové laloky nebo celkový objem mozku, které lze spolehlivě změřit s nízkou intra a interindividuální variabilitou. K měření celkového objemu mozku nebo jednotlivých mozkových laloků lze použít automatické nebo semiautomatické metody měření, které byly detailně popsány v úvodních kapitolách (Scahill a spol. 2002, Freeborough a Fox 1997, Fox a spol. 1996). Pro opakované měření specifických a anatomicky členitých oblastí jako je hipokampus, amygdala, nucleus caudatus nebo gyrus cinguli jsou automatické techniky k měření objemu méně vhodné, protože nejsou dostatečně specifické pro danou oblast. Oproti tomu manuální techniky měření jsou zatíženy často nepřijatelnou mírou variability, kterou nelze vzhledem k relativně nízkému tempu pokračující neurodegenerace a atrofie při longitudinálním sledován použít. Přínosem jsou nedávno publikované přístupy jako je „Integrovaný posun anatomické hranice", které se snaží u specifických mozkových struktur oba přístupy, automatický a manuální, kombinovat (Barnesová a spol. 2004).

Kontroverzní otázkou volumetrických studií je normalizace dat. Většina autorů vztahuje absolutně naměřené hodnoty objemů k celkovému intrakraniálnímu objemu (Jack a spol. 1998, 2000, 2002, Whitwell a spol. 2001, Laakso a spol. 1996). Normativní studie se ale doposavad hledáním korelačního vztahu mezi regionálními objemy a referenčními objemy jako je celkový objem mozku nebo celkový intrakraniální objem až na výjimky (Barnesová a spol. 2004, Brabec 2005) nezabývaly. Vztažení k celkovému objemu mozku považujeme za nevhodné, zvláště u neurodegenerativních onemocnění, poněvadž tempo atrofie jednotlivých částí mozku není stejné a normalizace vede ve svém důsledku ke zkreslení dat. Ačkoliv je normalizace regionálních objemů k celkovému intrakraniálnímu objemu

paušálně používána, čekáme v tomto případě na hodnotnou validační studii na rozsáhlém souboru zdravých dobrovolníků. Nejspolehlivější kontrolní skupinou jsou vlastní předchozí snímky vyšetřených pacientů v rámci longitudinálního sledování, kde lze stanovit úbytky objemu při atrofii zatím nejpřesněji.

Stanovení věkové normy je obtížné, protože podle některých autorů nebyla korelace regionálních objemů a věku prokázána, například pro amygdalu (Brabec 2005), ale i pro jiné struktury. Někteří autoři vytvořili komplikované vzorce k určení věkové normy pro amygdalu či hipokampus (Hampel a spol. 2002), tyto pokusy jsou však spíše ojedinělé a tento typ normalizace nebyl dostatečně validován, aby mohl být považován za standardní postup. V našem souboru jsme vztah mezi objemem pro amygdalu a věkem nenalezli, proto jsme normalizaci vůči věku neprováděli.

Není proto možné stanovit referenční rozmezí, podle kterého by bylo možné se orientovat při klinickém měření objemů. V průřezových volumetrických studiích se proto neobejdeme bez kontrolních skupin spárovaných pohlavím a věkem.

Nejčastěji voleným přístupem ke stanovení objemu amygdaly a hipokampu v literatuře je tzv. Watsonova metoda (Watson a spol. 1992). Jde o manuální volumetrickou metodu kombinující stanovení hranic na základě manuálního odlišení intenzit a arbitrárního stanovení hranic, podrobně byla popsána v úvodu. (Například horní hranice amygdaly je určena spojnicí mezi sulcus entorhinalis a limen insulae, přední okraj amygdaly je určen místem uzávěru Sylviovy fissury v entorinální sulcus apod.). Tento přístup je ve svých různých modifikacích v literatuře používán při stanovení objemu amygdaly nejčastěji. Výhodou je určitá standardizace měření, nevýhodou arbitrárního stanovení anatomických hranic je nadhodnocení nebo podhodnocení vlastního objemu, na což je potřeba brát ohledy při interpretaci korelací s výsledky neuropsychologických testů. V našem souboru jsme tento zjednodušující přístup nepoužívali, protože vylučuje část amygdalárního objemu, který může být funkčně významný. Při našich měřeních jsme i tak dosáhli variability, která je pro funkční průřezové studie dostatečná (3-8%).

K získání většího přehledu a možností korelace jsme provedli různé způsoby normalizace absolutních objemů, popsané v literatuře. Statisticky významných korelací s funkčními testy jsme dosáhli v případě absolutních objemů, u relativních objemů jsme dosáhli statisticky významných korelací u normalizovaných hodnot, kde referenční strukturou byl intrakraniální objem. Tam, kde byl referenční strukturou celkový objem mozku, jsme významných korelací nedosáhli. Podporuje to náš již dříve vyslovený názor, že u neurodegenerativních onemocnění není celkový objem mozku jako referenční struktura vhodný. Při nestejném tempu atrofie, ke kterému dochází v rámci progrese onemocnění, je normalizace k celkovému mozkovému objemu zavádějící.

K měření objemu přední části temporálního laloku jsme použili automatickou analýzu stanovení objemu na základě hranice intenzit mozek-likvor; v tomto případě se ukázala být automatická analýza velmi užitečnou a spolehlivou, intraindividuální variabilita měření činila necelé 1%.

U cingulárního gyru byla i přes maximální snahu o standardizaci průměrná intraindividuální variabilita měřených objemů nepřiměřeně vysoká (19%; v některých případech s odchylkou do 30%), což se patrně promítlo i do nesignifikantních výsledků jak při srovnání objemů, tak při korelaci s funkčními testy. Vzhledem k vysoké anatomické variabilitě tvaru cingulárního gyru (Paus a spol. 1996) je těžké, ne-li nemožné, provádět validní MR volumetrická měření v této archikortikální oblasti přecházející přes mesocortex do neocortexu.

6.2. Srovnání in vivo měřených objemů amygdaly a ostatních struktur u Alzheimerovy nemoci a zdravé populace, srovnání s objemy měřenými post mortem

Jedním z cílů této práce bylo srovnání objemů amygdaly z anatomických preparátů, získaných od zdravých dárců post mortem, a objemů amygdaly měřených MR volumetricky u zdravých dobrovolníků a nemocných s AN in vivo. K měření MR objemu amygdaly in vivo jsme využívali anatomického atlasu, naším hlavním vodítkem však byla změna intenzit na obrazu MR. Při stanovení hranice jsme do objemu amygdaly nepočítali area preamygdalaris, která zvyšuje objem přibližně o 23% (Brabec 2005). K odlišení této oblasti od počátku bazolaterálního podjádra jsme standardně ve všech studiích využívali všech rovin pohledu, vlastní zakreslení hranice jsme potom prováděli kurzorem vedeným myší v koronální rovině. Při obtížném vyznačení přední hranice amygdaly jsme si pomáhali v sagitálních řezech dříve zmíněnými body, které jsme potom s pomocí softwaru přenesli do roviny koronální.

Prokázali jsme statisticky markantní rozdíl mezi objemy amygdaly nemocných s AN a objemy měřenými na anatomických preparátech ($p<0,001$). Dále jsme srovnali in vivo měřené objemy u skupiny nemocných s AN a skupiny zdravých dobrovolníků, i zde jsme nalezli statisticky významné rozdíly, již ale na nižší hladině významnosti ($p<0,01$). Obě kontrolní skupiny byly měřeny s dostatečně nízkou intraindividuální variabilitou měření. Významný rozdíl jsme zaznamenali i při srovnání skupiny zdravých dobrovolníků měřených a dárců (anatomických objemů), ($p<0,01$).

Určení hranice struktury na anatomickém preparátu se provádí na základě cytoarchitektonické stavby dobře patrné po obarvení příslušnými technikami podle anatomických atlasů. Spolehlivost takového měření je velmi vysoká (Bobinski a spol. 2000). Oproti tomu měření MR volumetrií in vivo je zatíženo nejrůznějšími artefakty, jako je posun ve velikosti voxelu či artefakty z drobných pohybů pacienta, které mohou měření znepřesnit. U neurodegenerativních procesů a nejrůznějších klinických populací nejsou intenzity k anatomickému odlišení jednotlivých oblastí v mozku dostatečně kontrastní a zvyšuje se tak chyba měření. Při cytoarchitektonickém měření je navíc možné od sebe odlišit skupiny neuronů tvořících jádra na základě charakteristického tvaru či ohraničení byť jen drobnými myelinizovanými vlákny. Je tak možné od sebe bezpečně odlišit například amygdalární podjádra, což

v MR obraze samozřejmě nelze. Rozdíl mezi objemy amygdaly u obou kontrolních skupin (anatomické preparáty- MR objemy) lze tedy vysvětlit odlišnostmi mezi oběma volumetrickými technikami. Cytoarchitektonika ukazuje hranice podle tvaru, velikosti a barvitelnosti nervových buněk. MR ukazuje intenzitu určenou nervovými buňkami, gliovými buňkami, nervovými vlákny a jejich myelinovou pochvou a cévním zásobením. MR sčítá cytoarchitektoniku, glioarchitektoniku, angioarchitektoniku a myeloarchitektoniku. Anatomická cytoarchitektonika je však podkladem pro názvosloví, které je shodné při stanovení hranic v MR obraze, což pak může vést k odchylkám výsledků volumetrie.

Bobinski a spol. prokázali významné korelace mezi objemy hipokampu měřenými na základě cytoarchitektonické struktury a objemy měřenými MR volumetricky na témž fixovaném mozku (Bobinski a spol. 2000). Objemy hipokampu naměřené dvěma odlišnými metodami však nebyly ani v práci těchto autorů stejné. Srovnání in vivo měřených objemů s objemy získanými post mortem je přínosem a může být inspirací při stanovení hranic pro in vivo MR volumetrii, obě techniky měření však nejsou zástupné.

Krom amygdaly jsme nalezli statisticky významné rozdíly mezi měřenými objemy u hipokampu a pravého cingulárního gyru. Statisticky se významně nelišily objemy pravého a levého předního temporálního laloku. Statisticky nesignifikantní rozdíl je zřejmě důsledkem nestejné dynamiky progrese neurodegenerativního procesu v různých regionech mozku (Scahill a spol. 2002, Fox a spol. 1996). Ve skupině vyšetřených, u nichž bylo provedeno měření pólu temporálního laloku, nebyli pacienti v pokročilém stadiu Alzheimerovy nemoci. Je proto možné, že u nich atrofie temporálního neokortexu nebyla oproti mesiálním temporálním strukturám dostatečně vyjádřena.

6.3. Vztah mezi atrofií mesiotemporálních struktur, testem MMSE a testy deklarativní paměti

Prokázali jsme korelaci mezi MR volumem amygdaly a globální úrovní deteriorace kognitivních funkcí stanovené škálou Mini-mental state (MMSE). Vysvětlujeme si to tím, že amygdala je součástí drah procesů paměti a s hipokampem je vázána mnohočetnými drahami, je proto postižena časnou atrofií v rámci neurodegenerativních změn probíhajících při AN (Laakso a spol. 1995).

V jednom z našich souborů dosáhla korelace atrofie amygdaly a výsledků MMSE překvapivě vysoké hodnoty (Hořínek a spol. 2005). Možným vysvětlením je, že v tomto případě byl soubor složen z pacientů s nižší průměrnou hodnotou MMSE, těžším stupněm kognitivního postižení při progredující demenci, což se mohlo promítnout i do silnější korelace atrofie amygdaly a MMSE. Je třeba také zmínit, že počet vyšetřených subjektů v této práci byl nejmenší ze všech tří našich souborů (n=16).

Dobrou korelaci MMSE škály a amygdalo-hipokampální atrofie jsme prokázali jak pro absolutní, tak pro relativní hodnoty. Překvapivě korelace atrofie MMSE a amygdaly byla v jedné z našich prací silnější než pro hipokampus (Hořínek a spol. 2006). Vysvětlujeme si to tím, že neuropatologické změny se v průběhu onemocnění šíří po zasažení hipokampu i na jiné struktury. Po dosažení určitého stupně atrofie se potom tempo atrofie hipokampu zvolní, v té době neurodegenerativní proces probíhá intenzivněji již na úrovni přilehlých oblastí a neokortexu. V různých stadiích neurodegenerativního onemocnění tak může s klinickou progresí onemocnění optimálně korelovat objem různých mozkových regionů (Kantarci a Jack 2004).

U testů zaměřených na výbavnost informace, tedy funkce závislé na hipokampu, jsme prokázali dobrou korelaci s pravým, resp. levým hipokampální objemem. Nenalezli jsme žádný podobný vztah v případě amygdalární atrofie. Souvislost mezi atrofií hipokampu a sníženou funkcí deklarativní paměti je evidentní a je opakováním předchozích zjištění publikovaných v literatuře (Laakso a spol. 1998, Jack a spol. 2000). Nepřítomnost korelace amygdalárního objemu a testů zaměřených na vybavení informace je patrně důsledkem méně aktivní účasti amygdaly v procesech deklarativní paměti.

6.4. Vztah mezi atrofii amygdaly a tíží a frekvenci neuropsychiatrických symptomů

Existuje vztah mezi atrofií amygdaly a četností neuropsychiatrických symptomů u nemocných s Alzheimerovou chorobou? Behaviorální projevy jsou součástí klinického obrazu AN. Jedná se o projevy agility, agresivity, dezinhibice, v pokročilejších stadiích se mohou vyskytnout i bludy a halucinace, paranoidní jednání. Předpokládali jsme, že by mohla existovat korelace mezi výskytem behaviorálních změn u nemocných s AN a stupněm atrofie amygdaly. Vedle MR volumetrie amygdaly jsme provedli u sledované skupiny (n=30) i stanovení objemu hipokampu. Stupeň behaviorálních změn byl hodnocen škálou neuropsychiatrických příznaků – neuropsychiatric inventory (NPI), která hodnotí 10 behaviorálních poruch (halucinace, agitovanost, bludy, deprese, euforie, úzkost, dezinhibice, labilita, apatie a aberantní motorické chování) na základě jejich tíže a četnosti.

Nenalezli jsme korelaci mezi atrofií amygdaly a behaviorálními symptomy kvantifikovanými NPI. Toto zjištění není ale překvapující, uvážíme-li, jak komplexní jsou z neuroanatomického hlediska poruchy, které hodnotí NPI škála

Selektivní postižení amygdaly je vzácné. U nemocných s Urbach-Wietheho chorobou k němu však dochází. (Markowitsch a spol. 1994, Siebert a spol. 2003). Při klinických testech tito pacienti jeví známky emoční agnózie a to zejména pro emoce s negativní valencí. V legendárních experimentech Klüvera a Bucyho (Klüver a Bucy 1937, 1939) opice s lezemi amygdaly jevily známky dezinhibice, hypersexuality,

abnormální krotkosti a poruch sociální interakce. Kluver a Bucy však prováděli mnohem rozsáhlejší leze, které nebyly omezeny pouze na amygdalu, ale zasáhly i hipokampus a přední část temporálního laloku. Relativně selektivní postižení amygdaly lze nalézt u jiného neurodegenerativního onemocnění, temporální varianty frontotemporální demence (Whitwell a spol. 2005, Rosen a spol. 2002, Boccardi a spol. 2005). Mezi základní klinické rysy tohoto onemocnění patří zvýšená agitovanost, neobvyklé způsoby v oblékání, snížené vyjadřování emocí, ztráta empatie, ztráta schopností vyjadřovat emoce mimikou a zvýšená impulzivita. Tento typ neuropsychologického deficitu jsme však netestovali. Zaznamenávali jsme pouze anatomicky nespecifické psychiatrické příznaky jako bludy, halucinace, deprese apod. Vyšetřovanými subjekty též nebyli pacienti se selektivním postižením temporálních laloků, které se vyskytuje u frontotemporální demence, ale nemocní s AN a s globální atrofií mozku. Příznaky charakteristické pro Kluver Bucyho syndrom byly nalezeny i u nemocných bez patologického postižení amygdaly (Takahashi a Kawamura 2001). Přítomnost psychiatrických symptomů u pokročilejších forem AN je nepochybně klinickým projevem progredující atrofie, ale jejich výskyt je patrně důsledkem neurodegenerace celého limbického systému (Boccardi a spol. 2005).

V naší další práci jsme se proto snažili v neuropsychologickém hodnocení postihnout u nemocných s AN takový typ kognitivního deficitu, který by mohl být specificky vázán na atrofii amygdaly a mohl s ní úzce souviset.

6.5. Emoční agnózie a její vztah k atrofii amygdaly a dalších mozkových oblastí

O úloze amygdaly při zpracování emočně podnětných stimulů jako jsou obličeje vyjadřující hněv, strach apod. bylo pojednáno v úvodu. V naší poslední, zatím nepublikované, práci jsme se zajímali o atrofii amygdaly ve vztahu k emoční agnózii u nemocných s AN. Sestavili jsme test na rozpoznávání emocí ze standardní komerční sady tváří Ekmana a Friesena (Ekman a Friesen 1975). Vyšetřované osoby měly rozeznávat šest základních emocí: radost, překvapení, smutek, hněv, strach a znechucení.

Vzhledem ke specifickému zadání jsme v tomto případě nehodnotili průměrnou hodnotu objemu po bilaterálním sečtení, ale každou stranu zvlášť; u amygdaly a předního temporálního laloku byla opakovaně prokázána funkční lateralita (Morris a spol. 1998, Rosen a spol. 2002). Naším hlavním cílem bylo zjistit, zda existuje proporcionální vztah mezi závažností emoční agnózie a poklesem objemu pravé, resp. levé amygdaly v důsledku neurodegenerace a z ní plynoucí atrofie.

V klinických studiích využívajících funkční zobrazovací metody jako PET a fNMR bylo opakovaně prokázáno, že amygdala hraje rozhodující roli při rozeznávání emocí z výrazu tváře. Morris a spol. (1998) zkoumali aktivaci pravé a levé amygdaly v reakci na tváře vyjadřující hněv, ukázky byly párovány s podmíněným averzivním stimulem (zvukový podnět o vysoké intenzitě). Obě amygdaly se

aktivovaly při pohledu na tvář vyjadřující hněv po předchozím pavlovovském podmiňování. Lišila se však strana aktivace v závislosti na tom, zda se jednalo o vědomý nebo nevědomý podnět. Vědomá registrace tváře vyjadřujících hněv byla sdružena s PET aktivitou v oblasti levé amygdaly, nevědomá registrace týchž obličejů vyvolala odpověď v amygdale pravé. Tato studie velmi názorně a v souhlasu s experimentálními pracemi na zvířatech (Vazdarjanová a McGaugh 1999, McGaugh 2000, a spol. 1994, Roesler a spol. 2002) podtrhuje význam amygdaly v emočním učení a při rozeznávání emočních podnětů. Během neurodegenerativních onemocnění dochází k amygdalární atrofii, která může být podkladem emoční agnózie. Emoční agnózie je terénem pro vznik patologických behaviorálních projevů, které lze pozorovat u nemocných s frontotemporální demencí a u nemocných se středně pokročilou AN (Neary a spol. 1998).

V našem souboru jsme prokázali významnou korelaci mezi atrofii pravé i levé amygdaly a sníženou schopností rozpoznávat hněv. Snížená schopnost rozpoznávat hněv korelovala dobře i s atrofii obou hipokampů. Statisticky významný byl vztah mezi objemem pravé amygdaly a schopností rozpoznávat smutek. Snížená schopnost rozpoznávat výraz štěstí a hněvu byla významně vázána na atrofii levé amygdaly. S atrofii levé amygdaly byla rovněž spojena snížená schopnost rozpoznávání emocí vyjádřená celkovým skóre.

Z těchto výsledků je potřeba upozornit na několik zajímavých skutečností.

1) Významný vztah mezi atrofii pravé, resp. levé amygdaly a některými emocemi byl prokázán ve třech případech, v jednom případě i pro celkové skóre rozpoznávání emocí vyšetřovanými osobami. Tuto korelaci jsme s výjimkou hipokampu neprokázali pro jiné měřené mozkové struktury. Atrofie amygdaly by tak mohla hrát při vzniku emoční agnózie u AN relativně specifickou roli. Statisticky významný vztah mezi atrofii hipokampu a sníženou rozpoznávací schopností pro hněv není s tímto výsledkem v rozporu. Hipokampus a amygdala vytvářejí reciproční spojení a jejich interakce je nedílnou součástí procesů emoční paměti (Pitkänen 2000, Richardson a spol. 2004).

2) Snížená schopnost rozpoznávání negativních emocí (hněv, smutek) byla sdružena s atrofii spíše pravé nežli levé amygdaly. U vyšetřených subjektů s AN byla narušena schopnost rozpoznávání především u negativních emocí. V případě některých emocí jsme nalezli stranovou lateralitu (štěstí pro stranu levou, smutek pro stranu pravou). Funkčně zobrazovací studie prokázaly, že levá a pravá amygdala mohou být v emočních procesech zapojeny odlišně (Morris a spol. 1998, Rosen a spol. 2002). Deficit v rozeznávání štěstí byl vázán na patologické postižení levé amygdaly. Úzký vztah mezi poškozením levé amygdaly a rozpoznávání emoce štěstí byl prokázán i v předchozích pracích (Schneider a spol. 1997, Canli a spol. 1999). Podle některých autorů je zpracování pozitivních emocí vázáno spíše na levou hemisféru (Canli a spol. 1999).

3) Nenalezli jsme žádný vztah mezi objemem přední části temporálního laloku a schopností rozeznávat jednotlivé emoce. Aktivace předního temporálního kortexu při zpracování emočních podnětů však byla některými autory prokázána (Blair a spol. 1999). V našem souboru objem pólu temporálního laloku koreloval s výsledky identifikačního testu, ve kterém pacienti rozlišovali tváře známých osobností (herci, politici) od tváří neznámých lidí. Je možné, že přední část temporálního laloku se účastní procesů vnímání obličejů, nehraje ale žádnou podstatnou roli v rozeznávání emocí z výrazu obličeje.

4) Ve studii Killgore a Yurgelun-Todda bylo nevědomé vnímání obličejů vyjadřujících štěstí významně vázáno na oboustrannou aktivaci v oblasti předního cingulárního gyru a amygdaly. Při vnímání tváří vyjadřujících smutek se aktivovala oblast přední části levého gyrus cinguli (Killgore & Yurgelun-Todd 2004). Vztah mezi atrofií gyrus cinguli a rozeznáváním emocí jsme však neprokázali. Nicméně vzhledem k nízké spolehlivosti volumetrického měření v případě gyrus cinguli je možné, že se korelace mezi atrofií gyrus cingulí a deficitu v rozeznávání emocí do konečných výsledků nepromítly.

Úskalím této analýzy je fakt, že amygdala u AN neatrofuje selektivně, na rozdíl od frontotemporální demence (Whitwell a spol. 2005). Argumentem proti naší interpretaci může být skutečnost, že u nemocných s kognitivní poruchou dochází k emoční pseudoagnózii na základě snížené schopnosti třídění a pojmenování objektů. Proto jsme do naší studie zahrnuli identifikační test, kdy nemocní měli odlišit známé osobnosti od anonymních osob. V tomto testu skórovaly vyšetřované osoby signifikantně lépe než při testu rozeznávání emocí.

Podíl amygdaly na vzniku emoční agnózie jsme neprokázali s takovou přesvědčivostí jako to bylo provedeno v případě selektivního amygdalárního postižení u temporální varianty frontotemporální demence (Rosen a spol. 2002). Nicméně na základě předložených výsledků lze říci, že atrofie amygdaly u AN k rozvoji emoční agnózie přinejmenším přispívá. Studium na větších souborech nemocných a s použitím obdobných testů, které jsme použili my, přispěje v budoucnosti k lepšímu pochopení vztahu regionální atrofie a poruch chování u nemocných s AN a neurodegenerativními chorobami.

7. ZÁVĚR

Závěr

MR volumetrie se nám osvědčila jako spolehlivá metoda pro měření regionálních mozkových objemů in vivo. Na vytýčené otázky uvádíme odpovědi v tomto souhrnu

1) Objem amygdaly u nemocných s AN byl ve srovnání se skupinou zdravých dobrovolníků a objemy zdravých dárců měřenými post mortem výrazně nižší. Srovnání in vivo měřených objemů s objemy měřenými post mortem ukázalo, že hranice intenzit v MR obraze a anatomické hranice stanovené podle cytoarchitektonické stavby se liší.

2) Byla prokázáno, že úroveň celkového kognitivního deficitu (vyjádřená MMSE skóre) je úměrná ztrátě objemu mesiotemporálních struktur. U některých měření byla tato korelace silnější pro amygdalu než pro hipokampus. Tento výsledek lze vysvětlit existencí mnohočetných vzájemných propojení mezi amygdalou a hipokampem. Nabízí se hypotéza, že při pokračující progresi neurodegenerativního procesu a šíření na paralimbické struktury již neslouží hodnota objemu hipokampu jako reprezentační marker stupně kognitivního postižení. Deficit deklarativní paměti odpovídal stupni hipokampální atrofie.

3) Nenalezli jsme vztah mezi atrofií amygdaly a tíží a četností behaviorálních poruch u AN, hodnocených škálou neuropsychiatrických příznaků-NPI. Toto zjištění není překvapující, uvážíme-li, jak komplexní jsou z neuroanatomického hlediska behaviorální poruchy. Přítomnost psychiatrických symptomů u pokročilejších forem AN je nepochybně klinickým projevem progredující mozkové atrofie, ale jejich výskyt je patrně důsledkem neudegenerace celého limbického systému.

4) Byl prokázán významný vztah mezi atrofií pravé, resp. levé amygdaly a sníženou schopností rozpoznávat některé emoce. Tento vztah jsme s vyjimkou hipokampu nenalezli u dalších měřených struktur (gyrus cinguli a pól temporálního laloku). Atrofie amygdaly by tak mohla hrát při vzniku emoční agnózie u AN relativně specifickou roli. Statisticky významný vztah mezi atrofií hipokampu a sníženou schopností rozpoznávat emoce (v tomto případě hněv) není s tímto výsledkem v rozporu, neboť hipokampus je rovněž nedílnou součástí procesů emoční paměti. Podíl amygdaly na vzniku emoční agnózie jsme neprokázali s takovou přesvědčivostí jako u některých jiných neurodegenerativních onemocnění postihujících amygdalu selektivněji, nicméně na základě předložených výsledků lze říci, že atrofie amygdaly v rozvoji emoční agnózie u Alzheimerovy nemoci hraje významnou roli.

8. LITERATURA

- Abercrombie HC, Schaefer SM, Larson CL, Oakes TR, Lindgren KA, Holden JE, Perlman SB, Turski PA, Krahn DD, Benca RM, Davidson RJ. Metabolic rate in the right amygdala predicts negative affect in depressed patients. Neuroreport. 1998;9:3301-7.
- Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio A. Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. Nature 1994;372:669-672.
- Alheid GF and Heimer L. New perspectives in basal forebrain organization of special relevance for neuropsychiatric disorders: the striatopallidal, amygdaloid, and corticopetal components of substantia innominata. Neuroscience1988;27:1–39.
- Alheid GF, De Olmos J, and Beltramino CA. Amygdala and extended amygdala. In: The Rat Nervous System, edited by Paxinos G. Orlando, FL: Academic, 1995, p. 495–578.
- Alzheimer, A.: Uber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. Allg. Zeitschrift fur Psychiatrie 1907;64:146-148.
- Arruda F, Cendes F, Andermann F, Dubeau F, Villemure JG, Jones-Gotman M, Poulin N, Arnold DL, Olivier A. Mesial atrophy and outcome after amygdalohippocampectomy or temporal lobe removal. Ann Neurol 1996;40:446-50.
- Ashtari M, Barr WB, Schaul N, Bogerts B. Three-dimensional fast low-angle shot imaging and computerized volume measurement of the hippocampus in patients with chronic epilepsy of the temporal lobe. AJNR 1991;12:941-7.
- Barnes J, Scahill RI, Boyes RG, Frost C, Lewis EB, Rossor CL, Rossor MN, Fox NC. Differentiating AD from aging using semiautomated measurement of hippocampal atrophy rates. Neuroimage 2004;23:574-81.
- Baron JC, Chetelat G, Desgranges B, Perchey G, Landeau B, de la Sayette V, Eustache F. In vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer's disease. Neuroimage. 2001;14:298-309.
- Bechara A, Tranel D, Damasio H, Adolphs R, Rockland C and Damasion AR. Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. Science 1995;269:1115–1118.
- Bendszus M, Warmuth-Metz M, Klein R, Bartsch AJ, Krone A, Tonn JC, Solymosi S. Sequential MRI and MR spectroscopy in embolized meningiomas: correlation with surgical and histopathological findings. Neuroradiology 2002;44:77-82.

- Benesch H, Felber SR, Finkenstedt G, Kremser C, Stockhammer G, Aichner FT. MR volumetry for monitoring intramuscular bromocriptine treatment in macroprolactinomas. J Comput Assist Tomogr. 1995;19:866-70.
- Benton AL. Revised Visual Retention Test. Clinical and experimental applications. New York 1963
- Bernard JF, Peschanski M and Besson JM. A possible spino (trigemino)-ponto-amygdaloid pathway for pain. Neurosci Lett 1989;100:83–88.
- Bhatia S, Bookheimer SY, Gaillard WD, Theodore WH. Measurement of whole temporal lobe and hippocampus for MR volumetry: normative data. Neurology 1993;43:2006-10.
- Blair RJ, Morris JS, Frith CD, Perrett Dl, Dolan RJ. Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. Brain 1999; 122: 883±93.
- Blanchard DC and Blanchard RJ. Innate and conditioned reactions to threat in rats with amygdaloid lesions. J Comp Physiol Psychol 1972;81:281–290.
- Bobinski M, de Leon MJ, Wegiel J, Desanti S, Convit A, Saint Louis LA, Rusinek H, Wisniewski HM. The histological validation of post mortem magnetic resonance imaging-determined hippocampal volume in Alzheimer's disease.Neuroscience 2000;95:721-5.
- Boccardi M, Sabattoli F, Laakso MP et al. Frontotemporal dementia as a neural system disease. Neurobiol Aging 2005;26:37–44.
- Bogerts B, Wurthmann C, Piroth HD. Brain substance deficit with paralimbic and limbic involvement in computerized tomography studies of schizophrenic patients. Nervenarzt 1987;58:97-106.
- Booker HE, Matthews CG, Whitehurst WR. Pneumoencephalographic planimetry in neurological disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1969;32:241-8.
- Braak H, Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes.Acta Neuropathol 1991;82:239-59.
- Brabec J. Jednoduchá metoda stanovení velikosti striata pro klinické diagnostické účely Čes Slov Neurol Neurochir 2005;4:179-182.
- Brabec J. Volumetrie striata, pallida a amygdaly. Dizertační práce z oboru neurovědy, Praha 2005.
- Breiter HC, Rauch SL, Kwong KK, et al. Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive compulsive disorder. Arch Gen Psychiatry 1996;53:595–606.
- Brierley B, Shaw P, David AS. The human amygdala: a systematic review and meta-analysis of volumetric magnetic resonance imaging. Brain Res Brain Res Rev 2002;39:84-105.
- Buchner H, Wieland H. Planimetry of the cranium and of encephalogram. Arch Psychiatr Nervenkr Z Gesamte Neurol Psychiatr. 1954;191:388-97.

- Buschke H. Cued recall in amnesia. Journal of Clinical Neuropsychology 1984;6:433-440.
- Cahill I, Haier RJ, White NS, et al. Sex-related difference in amygdala activity during emotionally influenced memory storage. Neurobiol Learn Mem 2001;75:1-9.
- Canli T, Desmond JE, Zhao Z, Gabrieli JD. Sex differences in the neural basis of emotional memories. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99:10789-10794.
- Canli T. Hemispheric asymmetry in the experience of emotion: a perspective from functional imaging. Neuroscientist 1999; 5: 201±7.
- Cannon WB. The James-Lange theory of emotion: a critical examination and an alternative theory. Am J Phychol 1927;39:106–124.
- Cardenas VA, Du AT, Hardin D, et al. Comparison of methods for measuring longitudinal brain change in cognitive impairment and dementia. Neurobiol Aging 2003;24:537-44.
- Cendes F, Caramanos Z, Andermann F, Dubeau F, Arnold DL. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging and magnetic resonance imaging volumetry in the lateralization of temporal lobe epilepsy: a series of 100 patients. Ann Neurol. 1997;42:737-46.
- Cordato NJ, Pantelis C, Halliday GM, et al. Frontal atrophy correlates with behavioural changes in progressive supranuclear palsy. Brain 2002;125:789-800.
- Costello P, Duszlak EJ, Lokich J, Matelski H, Clouse ME. Assessment of tumor response by computed tomography liver volumetry. J Comput Tomogr 1983;7:323-6.
- Crum WR, Scahill RI, Fox NC. Automated hippocampal segmentation by regional fluid registration of serial MRI: validation and application in Alzheimer's disease. Neuroimage 2001;13:847-55.
- Cummings JL, Mega M, Gray K et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. Neurology 1994;44:2308–14.
- Darwin C. The Expression of the Emotions in Man and Animals.Chicago, IL: Univ. of Chicago Press, 1872.
- Davis M, Rainnie D, and Cassell M. Neurotransmission in the rat amygdala related to fear and anxiety. Trends Neurosci 1994;17:208–214.
- Faber ESL, Callister RJ, and Sah P. Morphological and electrophysiological properties of principal neurons in the rat lateral amygdala in vitro. J Neurophysiol 2001;85: 14–723.
- Feys P, Maes F, Nuttin B, et al. Relationship between multiple sclerosis intention tremor severity and lesion load in the brainstem. Neuroreport 2005;16:1379-1382.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. „Mini-mental State" A practical method for the grading the cognitive state of patients for the clinican. J.Psychiat. Res 1975;12:189-198.

- Fox NC, Freeborough PA, Rossor MN. Visualisation and quantification of rates of atrophy in Alzheimer's disease. Lancet 1996;348:94-7.
- Fox NC, Warrington EK, Freeborough PA, Hartikainen P, Kennedy AM, Stevens JM, Rossor MN. Presymptomatic hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. A longitudinal MRI study. Brain 1996;119:2001-7.
- Freeborough PA, Fox NC, Kitney RI. Interactive algorithms for the segmentation and quantitation of 3-D MRI brain scans. Comput Methods Progr Biomed 1997;53:15–25
- Freeborough PA, Woods RP, Fox NC. Accurate registration of serial 3D MR brain images and its application to visualizing change in neurodegenerative disorders. J Comput Assist Tomogr 1996;20:1012–1022
- Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T, et al. Larger amygdala volumes in first depressive episode as compared to recurrent major depression and healthy control subjects. Biol Psychiatry 2003;53:338-44.
- Furmark T, Fischer H, Wik G, Larsson M, Fredrikson M. The amygdala and individual differences in human fear conditioning. Neuroreport 1997;8:3957–3960.
- Geurts JJ, Bo L, Pouwels PJ, Castelijns JA, Polman CH, Barkhof F. Cortical lesions in multiple sclerosis: combined postmortem MR imaging and histopathology. AJNR 2005;26:572-7.
- Ghaemi M, Hilker R, Rudolf J, Sobesky J, Heiss WD. Differentiating multiple system atrophy from Parkinson's disease: contribution of striatal and midbrain MRI volumetry and multi-tracer PET imaging. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;73:517-23.
- Gosche KM, Mortimer JA, Smith CD, Markesbery WR, Snowdon DA. Hippocampal volume as an index of Alzheimer neuropathology: findings from the Nun Study. Neurology 2002 28;58:1476-82.
- Gurvits TV, Shenton ME, Hokama H, et al. Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat related posttraumatic stress disorder. Biol Psychiatry 1996;40:1091-1099.
- Hamann SB, Ely TD, Grafton ST, Kilts CD. Amygdala activity related to enhanced memory for pleasant and aversive stimuli. Nat Neurosci 1999;2: 289–293.
- Hamann SB, Ely TD, Hoffman JM, Kilts CD. Activation of the human amygdala in positive and negative emotion. Psychol Sci 2002;13:135–141.
- Hampel H, Teipel SJ, Bayer W, et al. Age transformation of combined hippocampus and amygdala volume improves diagnostic accuracy in Alzheimer's disease. Journal of the Neurological Sciences 2002;194:15–19.

- Heimer L, Harlan RE, Alheid GF, Garcia MM, deOlmos J. Substantia innominata: a notion which impedes clinical-anatomical correlations in neuropsychiatric disorders. Neurosci 1997;76;957-1006.
- Heimer L. Basal forebrain in teh context of schizophrenia. Brain Res. Reviews 2000;31;205-235.
- Hesslinger B, van Elst T, Thiel T, Haegele K, Hennig J, Ebert D. Frontoorbital volume reductions in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder. Neuroscience Letters 2002;328:319-321.
- Hořínek D, Hort J, Brabec J, Bojar M, Krásenský J, Seidl Z a Petrovický P. Objem amygdaly je snížen u nemocných s Alzheimerovou chorobou. Čes Neurol Neurochir 2005;4:235-240.
- Hořínek D, Petrovický P, Hort J, Krásenský J, Brabec J, Bojar M, Vaněčková M, Seidl Z. Amygdalar volume and psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: an MRI analysis. Acta Neurol Scand 2006;113:40-45.
- Irwin W, Davidson RJ, Lowe MJ, et al. Human amygdala activation detected with echoplanar functional magnetic resonance imaging. Neuroreport 1996;7:1765–1769.
- Isenberg N, Silbersweig D, Engelien A, et al: Linguistic threat activates the human amygdala. Proc Natl Acad Sci U S A 1999;96:10456–10459.
- Jack CR Jr, Dickson DW, Parisi JE, et al. Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia. Neurology 2002;58:750-7.
- Jack CR Jr, Petersen RC, Xu Y, et al. Rate of medial temporal lobe atrophy in typical aging and Alzheimer's disease. Neurology 1998;51:993-9.
- Jack CR Jr, Petersen RC, Xu Y, et al. Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. Neurology 2000;55:484-89.
- Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, et al. Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment.Neurology 1999;52:1397-403.
- Jack CR, Theodore WH, Cook M, Mc Carthy G. MRI based hippocampal volumetrics: data acquisition, normal ranges and optimal protocol. Magnetic Resonance Imaging 1995;13:1057-1064.
- Jack CR, Twomey CK, Zinsmeister AR, Sharbrough FW, Petersen RC, Cascino GD. Anterior temporal lobes and hippocampal formations: normative volumetric measurements from MR images in young adults. Radiology 1989;172:549–554
- Jacobs L, Conti D, Kinkel WR, Manning EJ. "Normal-pressure" hydrocephalus. Relationship of clinical and radiographic findings to improvement following shunt surgery. JAMA 1976;235:510-2.

- Jinochova M, Seidl Z, Obenberger J, et al. Multiple sclerosis and magnetic resonance. Cas Lek Cesk. 2003;142:144-9.
- Jolkkonen E a Pitkanen A. Intrinsic connections of the rat amygdaloid complex: projections originating in the central nucleus. J Comp Neurol 1998;395:53–72.
- Jutila L, Immonen A, Mervaala E, et al. Long term outcome of temporal lobe epilepsy surgery: analyses of 140 consecutive patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;73:486-94.
- Kalviainen R, Salmenpera T, Partanen K, Vainio P, Riekkinen P Sr, Pitkanen A. MRI volumetry and T2 relaxometry of the amygdala in newly diagnosed and chronic temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res 1997;28:39-50.
- Kalviainen R, Salmenpera T. Do recurrent seizures cause neuronal damage? A series of studies with MRI volumetry in adults with partial epilepsy. Prog Brain Res 2002;135:279-95.
- Kantarci K, Jack CR. Quantitative magnetic resonance techniques as surrogate markers of Alzheimer's disease. NeuroRx 2004;1:196–205.
- Katzman R. The prevalence and malignancy of Alzheimer's disease: a major killer. Acta Neurol 1976;33:217- 218.
- Kaye JA, Swihart T, Howieson D, et al. Volume loss of the hippocampus and temporal lobe in healthy elderly persons destined to develop dementia. Neurology. 1997;48:1297-304.
- Kazee AM, Cox Ch, Richfield EK. Substantia nigra lesions in Alzheimer disease and normal ageing. Alzheimer Dis Assoc Disord 1995;9:61 – 67.
- Killgore WDS and Yurgelun-Todd DA. Activation of the amygdala and anterior cingulate during nonconscious processing of sad versus happy faces. NeuroImage 21 (2004) 1215–1223.
- Kim JJ, Rison RA, & Fanselow, MS. Effects of amygdala, hippocampus, and periaqueductal gray lesions on short- and long-term contextual fear. Behavioral Neuroscience 1993;107:1093–1098.
- Kim YH, Kim DY, Kim TH, et al. Usefulness of magnetic resonance volumetric evaluation in predicting response to preoperative concurrent chemoradiotherapy in patients with resectable rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62:761-8.
- Kirkpatrick L and Cahill L. Amygdala modulation of parahippocampal and frontal regions during emotionally influenced memory storage. NeuroImage 2003;20:2091–2099.
- Kitagaki H, Mori E, Ishii K, Yamaji S, Hirono N, Imamura T. CSF spaces in idiopathic normal pressure hydrocephalus: morphology and volumetry. AJNR 1998;19:1277-84.
- Kluver H and Bucy PC. Preliminary analysis of the temporal lobes in monkeys. Arch Neurol Psychiatry 1939;42:979–100.
- Kluver H and Bucy PC."Psychic blindness" and other symptoms following bilateral temporal lobectomy in rhesus monkeys. Am J Physiol 1937;119: 52–353.

- Krettek JE and Price JL. A description of the amygdaloid complex in the rat and cat with observations on intra-amygdaloid axonal connections. J Comp Neurol 1978;178:255–280.
- Krishnan KR, Charles HC, Doraiswamy PM, et al. Randomized, placebo-controlled trial of the effects of donepezil on neuronal markers and hippocampal volumes in Alzheimer's disease. Am J Psychiatry. 2003;160:2003-11.
- La Bar KS, Le Doux JE, Spencer DD, and Phelps EA. Impaired fear conditioning following unilateral temporal lobectomy in humans. J Neurosci 1995;15:6846–6855.
- Laakso MP, Partanen K, Riekkinen P, et al. Hippocampal volumes in Alzheimer's disease, Parkinson's disease with and without dementia, and in vascular dementia: An MRI study. Neurology 1996;46:678-81.
- Laakso MP, Soininen H, Partanen K, Helkala EL, Hartikainen P, Vainio P, Hallikainen M, Hanninen T, Riekkinen PJ Sr. Volumes of hippocampus, amygdala and frontal lobes in the MRI-based diagnosis of early Alzheimer's disease: correlation with memory functions. J Neural Transm Park Dis Dement Sect 1995;9:73-86.
- LaBar KS, Gatenby JC, Gore JC, LeDoux JE, Phelps EA. Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: A mixed-trial fMRI study. Neuron 1998;20:937–945.
- Lader MH, Ron M, Petursson H. Computed axial brain tomography in long-term benzodiazepine users. Psychol Med. 1984 Feb;14(1):203-6.
- Lane RD, Reiman EM, Bradley MM, et al Neuroanatomical correlates of pleasant and unpleasant emotion. Neuropsychologia 1997;35:1437–1444.
- Lange C, Irle E. Enlarged amygdala volume and reduced hippocampal volume in young women with major depression. Psychological Medicine 2004;34:1059-1064.
- Lange CG. The mechanisms of emotion. In: The Classical Psychologists, edited by Rand B. Boston: Houghton Mifflin, 1887, 672–684.
- LeDoux JE, Farb CR, and Romanski LM. Overlapping projections to the amygdala and striatum from auditory processing areas of the thalamus and cortex. Neurosci Lett 1991;134:139–144.
- Lemke AJ, Kazi I, Hosten N, Bechrakis NE, Foerster MH, Felix R. MR-based volumetric analysis of small tumor volumes: accuracy of phantom examinations of simulated eye tumors. Rofo 2003;175:958-62.
- Linke R, Braune G, and Schwegler H. Differential projection of the posterior paralaminar thalamic nuclei to the amygdaloid complex in the rat. Exp Brain Res 2000;134:520–532.
- Markowitsch HJ, Calabrese P, Wurker M, et al. The amygdala's contribution to memory-a study on two patients with Urbach-Wiethe disease. Neuroreport. 1994;5:1349-52.

- Mascagni F, McDonald AJ, and Coleman JR. Corticoamygdaloid and corticocortical projections of the rat temporal cortex: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin study. Neuroscience 1993;57:697–715.
- Mayr NA, Magnotta VA, Ehrhardt JC, et al. Usefulness of tumor volumetry by magnetic resonance imaging in assessing response to radiation therapy in carcinoma of the uterine cervix. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;35:915-24.
- McDonald AJ. Cortical pathways to the mammalian amygdala. Prog Brain Res 1998;55:257–332.
- McGaugh JL, Roozendaal B. Role of adrenal stress hormones in the forming of lasting memories in the brain. Curr Opin Neurobiol 2002;12:205-210.
- McGaugh JL. Amygdala: role in modulation of memory storage. In: The Amygdala: A Functional Analysis, edited by Aggleton JP. New York: Oxford Univ. Press, 2000, p. 391–424.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. Neurology 1984;4:939-944.
- McLean PD. Psychosomatic disease and the "visceral brain". Psychosom Med 1949;11:338–353.
- Miyahira Y, Yu J, Hiramatsu K, Shimazaki Y, Takeda Y. Brain volumetric MRI study in healthy elderly persons using statistical parametric mapping. Seishin Shinkeigaku Zasshi 2004;106:138-51.
- Mori E, Ikeda M, Hirono N, Kitagaki H, Imamura T, Shimomura R. Amygdalar volume and emotional memory in Alzheimer's disease. Am J Psychiatry 1999;156:216-222.
- Morris JS, Ohman A, Dolan RJ. Conscious and unconscious emotional learning in the human amygdala. Nature 1998;393:467–470.
- Mouton, P.R, Pakkenberg, B., Gundersen, H.J., Price, D.L.: Absolute number and size of pigmented locus coeruleus neurons in young and aged individuals. J. Chem. Neuoanat 1994;7:185-190.
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. Neurology 1998;51:1546-54.
- Niemczyk K, Dubrulle F, Vaneecloo FM, et al. Clinical implications of acoustic neuromas growth rate in volumetric study. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 2002;119:259-63.
- Nomura M, Ohira H, Haneda K a spol. Functional association of the amygdala and ventral prefrontal cortex during cognitive evaluation of facial expressions primed by masked angry faces: an event-related fMRI study. NeuroImage 2004;21:352– 363.

- Nyul LG, Udupa JK. On standardizing the MR image intensity scale. Magn Reson Med 1999;42:1072–1081
- Orthner H, Seler W. Planimetric volumetry of human brains. Fortschr Neurol Psychiatr Grenzgeb. 1975;43:191-209.
- Packard MG, Cahill L, McGaugh JL. Amygdala modulation of hippocampal-dependent and caudate nucleus-dependent memory processes.Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994;91:8477–8481.
- Papez JW. A proposed mechanis of emotion. Arch Neurol Psych 1937;38:725–743.
- Paré D, Smith Y, and Paré JF. Intra-amygdaloid projections of the basolateral and basomedial nuclei in the cat: Phaseolus vulgaris leucoagglutinin anterograde tracing at the light and electron microscopic level. Neuroscience 1995;69:567–583.
- Paus, T, Tomaiuolo F, Otaky N, et al.. Human cingulate and paracingulate sulci: Pattern, variability, asymmetry, and probabilistic map. Cereb. Cortex 1996;6:207–214.
- Pavlov IP. Conditioned reflexes. Oxford: Oxford Univ. Press 1927.
- Perry RH., Candy JM, Perry EK. Extensive loss of choline acetyltransferase activity is not reflected by neuronal loss of Meynert in Alzheimer's disease. Neurosci Lett 1982;23: 311-315.
- Petrovický P. Anatomie s topografií a klinickými aplikacemi III, Martin: Osveta; 2002.
- Petrovický P, b. Amygdalární okruhy. In: Höschl E, editor. Psychiatrie, Praha: Tigis; 2002. p. 57-60.
- Petrovich GD, Canteras NS, and Swanson LW. Combinatorial amygdalar inputs to hippocampal domains and hypothalamic behavior systems. Brain Res 2001;38: 47–289.
- Phelps EA, O'Connor KJ, Gatenby JC, Gore JC, Grillon C, Davis M. Activation of the left amygdala to a cognitive representation of fear. Nat Neurosci 2001;4:437–441.
- Phillips ML, Young AW, Scott SK, Calder AJ, Andrew C, Giampietro V, et al. Neural responses to facial and vocal expressions of fear and disgust. Proc R Soc Lond B Biol Sci 1998;265:1809–1817.
- Pitkänen A a Amaral DG. The distribution of GABAergic cells, fibers, and terminals in the monkey amygdaloid complex: an immunohistochemical and in situ hybridization study. J Neurosci 1994;14:2200–2224.
- Pitkanen A. Connectivity of the rat amygdaloid complex. In: The Amygdala: A Functional Analysis, edited by Aggleton JP. Oxford, UK: Oxford Univ. Press, 2000, p. 31–115.
- Price JL, Russchen FT, and Amaral DG. The Limbic Region. II: The Amygdaloid Complex. New York: Elsevier Science, 1987.
- Rasova K, Krasensky J, Havrdova E, Obenberger J, Seidel Z, Dolezal O, Rexova P, Zalisova M. Is it possible to actively and purposely make use of plasticity and adaptability in the

neurorehabilitation treatment of multiple sclerosis patients? A pilot project. Clin Rehabil. 2005;19:170-81.

- Rauch SL, van der Kolk BA, Fisler RE, et al. A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery. Arch Gen Psychiatry 1996;53:380–387.
- Rauch SL, Whalen PJ, Shin LM, et al.: Exaggerated amygdala response to masked facial stimuli in postraumatic stress disorder. Biol Psychiatry 2000;47:769–776.
- Reiman EM, Lane RD, Ahern GL, Schwartz GE, Davidson RJ, Friston KJ. Neuroanatomical correlates of externally and internally generated human emotion. Am J Psychiatry 1997;54:918–925.
- Richardson MP, Strange B, Dolan RJ: Encoding of emotional memories depends on the amygdala and hippocampus and their interactions. Nat Neurosci 2004;7:278-285.
- Roesler R, Roozendaal B, McGaugh JL. Basolateral amygdala lesions block the memory-enhancing effect of 8-Br-cAMP infused into the entorhinal cortex of rats after training. Eur J Neurosci 2002;15:905–910.
- Rojas DC, Smith JA, Camou S, Benkers TL, Reite ML, Rogers SJ. Hippocampus and amygdala volumes in the adult parents of children with autism. Biol Psychiatr 2003;53:483, suppl.
- Rolls ET. The Brain and Emotion. New York: Oxford Univ. Press, 1999.
- Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Goldman WP, et al. Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia. Neurology 2002; 58: 198±208.
- Rosen HJ, Perry RJ, Murphy J et al. Emotion comprehension in the temporal variant of frontotemporal dementia. Brain 2002;125:2286-2295.
- Royer S, Paré D. Biderectional synaptic plasticity in intercalated amygdala neurons and the extinction of conditioned fear responses. Neuroscience 2002;115:455-462.
- Ryding E. SPECT measurements of brain functions in dementia: a review. Acta Neurol 1996, Suppl. 168, s. 54-58.
- Sah P, Faber E, Lopez de Armentia M, Power J. The amygdaloid complex: anatomy and physiology. Physiol Rev 2003;83:803-834.
- Savander V, Go CG, LeDoux JE a Pitkänen A. Intrinsic connections of the rat amygdaloid complex: projections originating in the basal nucleus. J Comp Neurol 1995;361: 345–368.
- Savander V, Go CG, LeDoux JE a Pitkänen A. Intrinsic connections of the rat amygdaloid complex: projections originating in the accessory basal nucleus. J Comp Neurol 1996;374:291–313.

- Sawrie SM, Martin RC, Knowlton R, Faught E, Gilliam F, Kuzniecky R. Relationships among hippocampal volumetry, proton magnetic resonance spectroscopy, and verbal memory in temporal lobe epilepsy. Epilepsia. 2001;42:1403-7.
- Scahill RI, Schott JM, Stevens JM, Rossor MN, Fox NC. Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: unbiased analysis of fluid-registered serial MRI. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99:4703-7.
- Shi C and Davis M. Visual pathways involved in fear conditioning measured with fear-potentiated startle: behavioral and anatomic studies. J Neurosci 2001;21:9844–9855.
- Shi CJ and Cassel MD. Perirhinal cortex projections to the amygdaloid complex and hippocampal formation in the rat. J Comp Neurol 1999;406:299–328.
- Schneider F, Grodd W, Weiss U, Klose U, Mayer KR, Nagele T, et al. Functional MRI reveals left amygdala activation during emotion. Psychiatry Res 1997; 76: 75±82.
- Schulz JB, Skalej M, Wedekind D, et al. Magnetic resonance imaging-based volumetry differentiates idiopathic Parkinson's syndrome from multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. Ann Neurol 1999;45:65-74.
- Schwartz CE, Christopher IW, Shin ML a spol. Differential amygdalar response to novel versus newly familiar neutral faces: a functional MRI probe developed for studying inhibited temperament. Biol Psychiatry 2003;53:854–862.
- Siebert M, Markowitsch HJ, Bartel P. Amygdala, affect and cognition: evidence from 10 patients with Urbach-Wiethe disease. Brain. 2003;126:2627-37.
- Squire LR, Zola SM. Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1996;93:13515–13522.
- Styner M, Brechbuhler C, Szekely G, Gerig G. Parametric estimate of intensity inhomogeneities applied to MRI. IEEE Trans Med Imaging 2000;19:153–165
- Swanson LW and Petrovich GD. What is the amygdala? Trends Neurosci 1998;21:323–331.
- Szabo CA, Xiong J, Lancaster JL, Rainey L, Fox P. Amygdalar and hippocampal volumetry in control participants: differences regarding handedness. AJNR 2001;22:1342-5.
- Takahashi N, Kawamura M. Oral tendency due to frontal lobe lesions. Neurology 2001;57:739–40.
- Tebartz van Elst L, Woermann F, Lemieux L, Trimble MR. Increased amygdala volumes in female and depressed humans. A quantitative magnetic resonance imaging study. Neuroscience Letters 2001;281:103–106.
- Tedeschi G, Lavorgna L, Russo P, et al. Brain atrophy and lesion load in a large population of patients with multiple sclerosis. Neurology 2005;65:280-5.

- ten Donkelaar HJ. Clinical Anatomy and Embryology, part II, Arnhem, Netherlands. Elsevier, 2001.
- Thomas KM, Drevets WC, Whalen PJ, et al.Amygdala response to facial expressions in children and adults. Biol Psychiatry 2001;49:309–316.
- Thompson PM, Mega MS, Woods RP, et al.. Cortical change in Alzheimer's disease detected with a disease-specific population-based brain atlas. Cereb Cortex 2001;11:1-16.
- Treit D, Pesold C, and Rotzinger S. Dissociating the anti-fear effects of septal and amygdaloid lesions using two pharmacologically validated models of rat anxiety. Behav Neurosci 1993;107:770–785.
- Vazdarjanova A, & McGaugh JL. Basolateral amygdala is involved in modulating consolidation of memory for classical fear conditioning. The Journal of Neuroscience 1999;19:6615–6622.
- Watson C, Andermann F, Gloor P, et al. Anatomic basis of amygdaloid and hippocampal volume measurement by magnetic resonance imaging. Neurology 1992;42:1743-50.
- Weiskrantz L. Behavioural changes associated with ablation of the amygdaloid complex in monkeys. J Comp Physiol Pharmacol 1956;49:129–158.
- Whalen PJ, Rauch SL, Etcoff NL, Mcinerney SC, Lee MB, Jenike MA. Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. J Neurosci 1998;18:411-418.
- Whitwell JL, Crum WR, Watt HC, Fox NC. Normalization of cerebral volumes by use of intracranial volume: implications for longitudinal quantitative MR imaging. AJNR 2001;22:1483–9.
- Whitwell JL, Sampson EL, Watt HC, Harvey RJ, Rossor MN, Fox NC. A volumetric magnetic resonance imaging study of the amygdala in frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord. 2005;20:238-44.
- Wilson FAW, Rolls ET. The effects of stimulus novelty and familiarity on neuronal activity in the amygdala of monkeys performing recognition memory tasks. Exp Brain Res 1993;93:367–382.
- Woods RP, Grafton ST, Holmes CJ, Cherry SR, Mazziotta JC. Automated image registration: General methods and intrasubject, intramodality validation. J Comput Assist Tomogr 1998;22:139-52.
- Yaniv D, Schafe DE, LeDoux JE, Richter-Levin G, A gradient of plasticity in the amygdala revealed by cortical and subcortical stimulation in vivo. Neuroscience 2001;106:613– 620.
- Zald DH, Donndelinger MJ, Pardo JV. Elucidating dynamic brain interactions with across-subjects correlational analyses of positron emission tomographic data: the functional connectivity of the

amygdala and orbitofrontal cortex during olfactory tasks. J. Cereb. Blood Flow Metab. 1998;18:896–905.

- Zald DH, Pardo JV. Emotion, olfaction, and the human amygdala activation during aversive olfactory stimulation. Proc Nat Acad Sci U S A 1997;94:4119–4124.

9. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

AN – Alzheimerova nemoc

BNST – bed nucleus striae terminalis

BSI - boundary shift integral, integrovaný výpočet posunu anatomických hranic

CNS – centrální nervový systém

CS – conditioned stimulus, podmíněný podnět

CT – computer tomography, zobrazovací metoda struktury CNS

DAT– demence Alzheimerova typu

fMR - funkční magnetická rezonance

FTD – frontotemporální demence

GDS – global deterioration scale – škála používaná ke sledování postižení pacientů s demencí.

Hamilton- Hamiltonova škála deprese.

ICV – intracranial volume, intrakraniální objem

IPS – diopatický parkinsonský syndrom, onemocnění často sdružené s demencí.

IR – inversion recovery, sekvence MR vyšetření

LBD – Lewy body disease – druh demence

MMSE – mini mental state examination – základní škála pro diagnostiku poruchy kognitivních funkcí.

MR – magnetická resonance, zobrazovací metoda CNS

MSA-P - mnohočetná systémová atrofie s převažujícím klinickým obrazem Parkinsonova syndromu

NINCDS/ ADRDA – National Institute of Neurological and Communicative Disorders / Alzheimer's Disease and Disorders Association. – instituce, která vydala kriteria pro diagnózu AN.

NPI – neuropsychiatric inventory, neuropsychiatrická škála ke stanovení tíže a frekvence behaviorálních poruch

PSP - progresivní supranukleární obrna

ROC – receiver operating charactertics, křivka sensitivity a specificity, ROC křivka

ROI – region of interest, oblast zájmu při MR volumetrické segmentaci

RS – roztroušená skleróza

SPECT – single photon emission computer tomography , zobrazuje perfusi CNS.

TBV – total brain volume, celkový objem mozku

US – unconditioined stimulus, nepodmíněný pondět

VBM – voxel based morphometry, automatická analýza MR obrazu

VD – vaskulární demence.