

Przemysław Ratka

Specjalista psychiatra, konsultant,

Psychogeriatric Team, Borås Sweden Södra Älvsborg Hospital (SÅS) Psychiatric Clinic

MÓZG, UMYŚŁ I OSOBA W PROCESIE STARZENIA SIĘ

Przemijamy. To jedna z niewielu rzeczy w naszym życiu, której jesteśmy pewni. Z każdym dniem nasz umysł i nasze ciało starzeją się, podlegają ciągłej zmianie. Mimo to nadal jesteśmy sobą. Każdego dnia, w nas samych, siły zmienności ścierają się z siłami porządku. W niniejszym tekście postaram się nieco bliżej przyjrzeć procesowi starzenia mózgu i umysłu na kilku poziomach. Mózg jest narządem, jest materią, która generuje funkcję i generuje nasze bycie w świecie. Umysł jest funkcją mózgu, a więc zawierają się w nim wszystkie aktywności mózgu, takie jak spostrzeganie, myślenie, zapamiętywanie, odczuwanie emocji, uczenie się, uwaga.

CZĘŚĆ I BIOLOGIA STARZENIA SIĘ

PODSTAWY

Aby dobrze zrozumieć dalszy ciąg niniejszego wywodu, niezbędne będzie przede wszystkim zapoznanie się z wybranymi aspektami anatomii i fizjologii mózgu. Mózg jest narządem zamkniętym w czaszce. Na zewnątrz pokryty jest cienkimi błonami oddzielającymi go od kości czaszki. Błony te nazywamy oponami. Najgłębiej położona opona

mózgu, zwana oponą mięką, wraz z naczyniami krwionośnymi wnika w jego głąb, tworząc jedną z warstw współuczestniczących w wymianie substancji pomiędzy mózgiem a krwiobiegiem. Tuż nad nią znajduje się opona pajęczka. Oponę pajęczką i mięką oddziela przestrzeń podpajęczynówkowa wypełniona płynem mózgowo-rdzeniowym. Jednocześnie przez przestrzeń podpajęczynówkową przechodzą naczynia krwionośne doprowadzające krew do mózgu.

Ogólnie rzecz ujmując, mózg jako narząd składa się z mięszu, w którego skład wchodzi tkanka nerwowa i tkanka glejowa, oraz z naczyń wijących się po powierzchni mózgu i wnikających do jego szczelin niczym winorośl. Mózg nie jest strukturą litą. W jego środku znajduje się przestrzeń zwana układem komorowym mózgu, wypełniona płynem mózgowo-rdzeniowym. Płyn mózgowo-rdzeniowy występuje również w przestrzeniach okołonaczyniowych, gdzie pośredniczy w wymianie substancji odżywczej pomiędzy tkanką nerwową a naczyniami.

Tkanka nerwowa Podstawową komórką tkanki nerwowej mózgu jest neuron, złożony ze struktury centralnej, zwanej ciałem neuronu, oraz z części receptorowej, tj. licznych drzewkowatych wypustek, zwanych dendrytami, odbierających impulsy dochodzące do neuronu. Trzecim elementem neuronu jest pojedyncze włókno odśrodkowe, zwane aksonem lub neurytem, odprowadzające impulsy z neuronu. Neurony nie łączą się ze sobą bezpośrednio. Istnieją między nimi przestrzenie, szczeliny, zwane szczelinami synaptycznymi, do których wydzielane są substancje chemiczne zwane neuroprzekaznikami. Po jednej stronie szczeliny impuls elektryczny uruchamia wydzielanie neuroprzekaznika do szczeliny, po drugiej zaś jej stronie wydzielona substancja chemiczna moduluje wzbudzony impuls elektryczny, który biegnie dalej – do następnej szczeliny. Makroskopowo, w pewnym uproszczeniu, skupiska ciał komórek nerwowych tworzą istotę szarą, natomiast skupiska dróg eferentnych, tj. aksonów, tworzą istotę białą.

W uproszczeniu – substancja szara przyjmuje nazwę od szarej barwy, jaką dają makroskopowo ciała komórek nerwowych. Substancja szara obejmuje całą powierzchnię mózgu, formując się powierzchniowo w grubą warstwę zwaną korą mózgową. Makroskopowo tworzy ona pofałdowania i szczeliny, które odpowiednio nazywamy zakrętami i bruzdami mózgu. Zakręty i bruzdy są najsilniej rozwinięte u ssaków naczelnych. Tradycyjnie, z topograficznego punktu widzenia, dzielimy je na większe skupiska nazywane płacami mózgu. Najbardziej z przodu mózgu wyróżniamy płaty czołowe, ku bokom płaty skroniowe, z tyłu płaty potyliczne, natomiast od góry mózg formują płaty ciemieniowe. Ze względu na funkcje, korę mózgową dzieli się na korę asocjacyjną (inaczej kojarzeniową), słuchową, wzrokową, ruchową i czuciową. Lokalizacja poszczególnych ośrodków kory mózgu również ma swój charakterystyczny gatunkowy wzorzec u wszystkich ssaków.

Kora mózgową składa się z neuronów, które tworzą w niej uporządkowaną warstwowo strukturę. Nowszą ewolucyjnie kora mózgową, zajmująca u ludzi 90% całej kory, ma sześć warstw, natomiast starsza ewolucyjnie kora mózgową ma trzy warstwy. Kora składa się z komórek piramidowych, nazwanych tak od swojego kształtu przypominającego piramidkę, i z komórek niepiramidowych. W obrębie komórek niepiramidowych wyróżniamy komórki niepiramidowe kolczyste i niekolczyste. Komórki piramidowe są najważniejszymi komórkami kory i są jednocześnie najbardziej podatne na niedokrwienie, w związku z czym w niekorzystnych warunkach to one najwcześniej ulegają zanikowi. Są to trójkątne komórki szczytem ustawione ku powierzchni mózgu, a podstawą ku jego głębi. Właśnie z ciała komórek piramidowych wychodzi długie włókno ośrodkowe zwane aksonem.

W kierunku dośrodkowym kora mózgu tworzy kolumnowe struktury zwane mikrokolumnami. Rola mikrokolumn nie jest w pełni znana. Obecnie uważa się, iż jest to funkcjonalno-morfologiczna jednostka reprezentująca aktywność kory mózgową rejestrowaną w przypadku

odpowiedzi kory, np. na konkretne bodźce wzrokowe i słuchowe. Mikrokolumny składają się z uorganizowanych kolumnowo od powierzchni mózgu w kierunku dośrodkowym różnych typów neuronów, które współdziałają ze sobą w sytuacji percepcji i opracowywania bodźca. Mikrokolumnowość najwyraźniej uwidacznia się w korze wzrokowej lub słuchowej, ale występuje również w innych rejonach kory mózgu.

Wnikając w głąb mózgu, istota szara stopniowo traci swoje uporządkowanie mikroskopowe, przyjmując bardziej porządek cytochemiczny widzialny w specjalnych technikach barwienia nastawionych na uwidocznienie neuroprzekaźników. Jednocześnie makroskopowo możemy nadal wyróżnić pewne duże struktury, takie jak ukryte pod płaszczem kory prążkowie i wzgórze, będące mieszaniną dużych skupisk istoty szarej poprzecinanych drogami nerwowymi formowanymi z istoty białej.

Istota biała składa się w większości ze zgrupowań aksonalnych wypustek nerwowych wychodzących – jak wcześniej wspomniałem – z komórek piramidowych. Te zgrupowania tworzą szersze drogi, zależnie od swojej grubości oraz usytuowania w mózgu zwane torebkami, pęczkami, prążkami, blaszkami, promienistościami, spoidłami. Ich podstawową funkcją jest kontaktowanie, kojarzenie ze sobą różnych okolic mózgu, umożliwiające zsynchronizowaną i efektywną ich współpracę. Swoją nazwę istota biała wzięła od barwy białej, jaką przyjmuje w preparatach mózgu, pochodzącej od mieliny, będącej cukrowo-tłuszczową osłonką wypustek nerwowych. Jeszcze do niedawna wydawało się niemożliwe zrozumienie tak nieskończonej płataniny połączeń, jednak dzięki współczesnym metodom obrazowania i rozwojowi aparatu matematycznego udało się zajrzeć nieco w głąb tej tajemnicy.

W ujęciu neuroinformatycznym mózg traktowany jest jako tzw. konektom, czyli wysoce złożona sieć połączeń biegnących w różnych kierunkach; połączenia te przecinają się w wielu punktach, tworząc tzw. węzły lub huby, czyli punkty krytyczne sieci, w których rozmaite impulsy są hamowane albo wzmacnianie (Shi, Toga, 2017; Park,

Friston, 2013). Punkty te to skupiska neuronów mających umiejętność wzmacniania lub wyciszania sygnału. Ich podośrodki stale synchronicznie oscylują, wzajemnie się pobudzając i hamując zależnie od dopływających do nich bodźców z innych ośrodków mózgu. W obrębie konektomu istnieją grupy, czy też kombinacje połączeń, które ulegają powtarzalnej aktywacji w sytuacji impulsacji określonymi bodźcami lub wykonywania przez człowieka określonych zadań. Te określone, powtarzalne wzorce aktywacji i połączeń nazywamy sieciami neuronalnymi. W obrębie konektomu możemy wyróżnić sieci dużej skali, odpowiedzialne między innymi za funkcje wykonawcze, uwagę, percepcję wnętrza ciała, śledzenia własnej aktywności, oraz mniejsze podsieci, jednak w dalszym ciągu jest to dopiero początek rozumienia złożonej struktury istoty białej (Menon, 2015).

Tkanka glejowa Jak wspomniałem wcześniej, oprócz tkanki nerwowej w skład mózgu wchodzi również tkanka glejowa. Obecnie znamy cztery podstawowe rodzaje komórek wchodzących w jej skład. Pierwszym, najbardziej rozpowszechnionym rodzajem jest astrocyt, którego nazwa pochodzi od jego gwiazdzistego kształtu. W mózgu znajdują się rejony składające się nawet z 50% tych komórek. Astrocyty pełnią wielorakie funkcje, niezwykle ważne dla prawidłowego funkcjonowania mózgu. Między innymi tworzą rusztowanie mózgu, inicjują mielinizację, czyszczą mózg z różnych toksycznych substancji – np. bardzo aktywnych chemicznie wolnych rodników mających wysoki potencjał uszkodzenia DNA – inicjują neurogenezę, wchodzą w skład bariery krew–mózg. Drugim typem komórek są oligodendrocyty, których jedyną do tej pory poznaną rolą jest produkcja osłonki mielinowej.

Trzecim typem komórki glejowej są komórki mikrogleju pełniące między innymi funkcję oczyszczania mózgu z substancji pozostałych po rozpadach neuronów lub innych substancji nierozpuszczalnych w wodzie. Choć rola tego rodzaju komórek wydaje się nieskomplikowana, to właśnie między innymi ich dysfunkcja może leżeć u podłoża

choroby Alzheimera, w której niezdolność do oczyszczania mózgu z pozostałości po komórkach nerwowych inicjuje spichrzanie się tych substancji w mózgu i kaskadowy proces zapalny. Czwartym rodzajem komórek są „komórki czwarte” uczestniczące w procesie neurogenezy.

Naczynia mózgu Ogólnie można powiedzieć, iż mózg jest odizolowany od reszty środowiska ciała. Nawet kontakt mózgu z naczyniami krwionośnymi jest poważnie ograniczony barierą krew–mózg. Jednocześnie warto zwrócić uwagę, iż mózg wykorzystuje około 20% całkowitego zużycia tlenu i 25% zużycia glukozy w organizmie, jak też – stanowiąc około 2% masy ciała – spala energię około 10 razy szybciej niż reszta organizmu (Nagata i in., 2016). Tak więc dla jego prawidłowego funkcjonowania niezmiernie ważny jest stan naczyń krwionośnych. Mózg jest unaczyniony przez dwa osobne duże pnie tętnicze, które łączą się u jego podstawy w tzw. koło tętnicze Willisa. Tylina część mózgu dostaje krew z tętnicy podstawnej pnącej się ku mózgowi od strony kręgosłupa, przednia część unaczyniona jest z tętnicy szyjnej wewnętrznej, która wchodzi do przestrzeni wewnątrzczaszkowej od boku, przez specjalny otwór w czaszce zwany otworem tętnicy szyjnej wewnętrznej. Tętnice odchodzące od dużych pni naczyniowych wnikają do mózgu na dwa sposoby. Część tętnic wnika do mózgu od jego podstawy, perforując ją i unaczyniając głębokie, schowane pod płaszczem kory struktury, takie jak wzgórze. Jest to struktura odpowiedzialna za automatyzmy ruchowe, procesy motywacyjne, jak też integrująca bodźce napływające do mózgu z wnętrza organizmu i środowiska zewnętrznego. Pozostała część tętnic wnika do mózgu od jego górnej powierzchni, unaczyniając w ten sposób korę mózgu. Budowa tętnic korowych i tętnic prążkowania jest różna – tętnice korowe tworzą gęstą sieć połączeń, która w przypadku uszkodzenia którejś z tętnic ma zdolność kompensacji ubytku w unaczynieniu; tętnice prążkowania, nie mając pobocznicy, nie są w stanie skompensować mikro-uszkodzenia. Dlatego też rejon prążkowania jest dużo bardziej wrażliwy na uszkodzenia (Wardlaw, Smith, Dichgans, 2013).

Tętnice wnikają w głąb mózgu, dzielą się na coraz mniejsze gałązki, przechodząc ostatecznie w tzw. kapilary, naczynia włosowate. Zarówno kapilary, jak i małe tętniczki są miejscem wymiany substancji pomiędzy tkanką mózgu a krwiobiegiem. Jednak wymiana ta nie zachodzi w sposób bezpośredni. Naczynia są odgraniczone od mózgu barierą krew–mózg, na którą składa się struktura zwana jednostką neuronaczyniową. Pominę tu opis unaczynienia żylnego mózgu, gdyż nie jest ono istotne dla dalszych rozważań w tym rozdziale.

Bariera krew–mózg Jak wspomniałem wcześniej, podstawową strukturą formującą barierę krew–mózg, a więc miejsce styku naczynia krwionośnego z tkanką nerwową, jest tzw. jednostka neuronaczyniowa (Hawkins, Davis, 2005). W jej skład wchodzi naczynie krwionośne – a dokładniej, nabłonek naczynia krwionośnego, dalej nazywany endotelium – następnie astrocyt, przylegający do naczynia krwionośnego, kolejnym elementem jest specjalna komórka pośrednicząca, o nie do końca jasnej roli, zwana perycytem, ostatni zaś element to neuron.

Nie będę tu dokładniej wnikał w szczegóły anatomii mózgu. Dla dalszych rozważań istotne jest jedynie, aby wspomnieć, iż niezwykle ważnym elementem, bardzo podatnym na procesy starzenia się, jest endotelium naczynia. Komórki nabłonka endotelium przylegają do siebie, tworząc ściśle połączenia (*tight junctions*). Takie połączenia są bardzo ściśle na poziomie kapilar mózgowych, jednak nieco mniej ściśle na poziomie tętniczek, dlatego też to właśnie małe tętniczki w pierwszej kolejności podlegają uszkodzeniu w sytuacji niedotlenienia lub degeneracji.

Układ komorowy Ostatnim ważnym elementem mózgu jest układ komorowy wypełniony płynem mózgowo-rdzeniowym. Płyn mózgowo-rdzeniowy wypełnia zarówno komory, jak i przestrzeń podpajęczynówkową. Nie do końca jest znana jego rola, wiadomo natomiast, iż on także odizolowany jest od naczyń krwionośnych, barierą, nawet ściślejszą niż bariera krew–mózg (Apple, Fonseca, Kokovay, 2017).

Dodatkowo w okolicy okołokomorowej znajdują się komórki nerwowe zachowujące zdolność do neurogenezy przez całe życie człowieka.

Przedstawiony przegląd nie wyczerpuje w pełni tematu anatomii mózgu. Być może warto jedynie wspomnieć, że w niniejszej analizie pominąłem starsze rozwojowo struktury mózgu, zwane zbiorczo śród-mózgiem, skupiając się na strukturach szczególnie rozwiniętych u człowieka.

STARZENIE SIĘ MÓZGU

Dlaczego mózg się starzeje? Na to pytanie w chwili obecnej nie ma wyczerpującej odpowiedzi. Niewątpliwie można powiedzieć, iż nasza intensywnie działająca przez całe życie maszyna molekularna, funkcjonująca wokół matrycy DNA, pod wpływem licznych czynników środowiskowych i wewnętrznych z wiekiem traci swoją efektywność. Powstające w procesie metabolizmu komórki, wolne rodniki, które są bardzo aktywne chemicznie, uszkadzają DNA, a mechanizmy naprawcze nie są w stanie skutecznie tych uszkodzeń usuwać. Stres fizjologiczny, psychiczny lub inne czynniki środowiskowe mają wpływ na końcówki chromosomów zwane telomerami. W tych miejscach znajdują się odcinki repetycji nukleotydów, a ich skrócenie na skutek wieloczynnikowych oddziaływań wydaje się bardzo silnie związane z procesem starzenia.

W procesie starzenia się dochodzi również do zmian w mitochondrialnym DNA. Mitochondria to autonomiczne organella komórkowe mające własny DNA i będące strukturami generującymi energię. Ich uszkodzenie i spadek efektywności działania niewątpliwie znacznie przyspiesza proces starzenia się komórki (Akhtar, 2018).

Te, i zapewne wiele innych, procesy doprowadzają do sytuacji, w której produkcja i struktura wytwarzanych białek nie jest już tak precyzyjna i efektywna jak kiedyś, co prowadzi do wielorakich konsekwencji, o których dalej.

Tym, co zmienia się w pierwszej kolejności w skali makroskopowej w mózgu, jest jego objętość (*brain volume*). Spadek objętości mózgu dokonuje się w dwóch procesach. Pierwszym z nich jest zanik komórek nerwowych. Ilość komórek nerwowych, wbrew obiegowym opiniom, nie zmniejsza się dramatycznie wraz z procesem starzenia. Codziennie obumiera około 10 tysięcy komórek nerwowych z ogólnej liczby 100 miliardów komórek (Górska, Grabowska, Zagrodzka, 2012). Spadek ilości istoty szarej notuje się już od około 20. roku życia (Harada, Natelson Love, Triebel, 2013).

Przyjmuje się iż średni spadek ilości neuronów to około 0,4–0,5% rocznie u osób normalnie starzejących się i około 1% rocznie u osób z demencją. Pewne rejony mózgu są bardziej wrażliwe na zanik niż inne; dotyczy to na przykład kory przedczołowej i płata skroniowego, szczególnie jego wewnętrznej części w rejonie hipokampa, oraz kory węchowej, będącej pośrednikiem między hipokampem a obszarami kojarzeniowymi kory mózgowej (tamże). Warto jednak zaznaczyć, iż hipokamp przez całe życie zachowuje zdolność do regeneracji. Drugim takim obszarem jest specjalny nabłonek znajdujący się okołokomorowo w strukturze zwanej strefą subependymalną.

Drugim procesem odpowiedzialnym za spadek objętości mózgu jest stopniowy spadek jego uwodnienia. Na poziomie komórkowym doprowadza to do znaczącego wzrostu zawartości białek w neuronach i ma wpływ na przebieg procesów metabolicznych i na aktywność neuronów.

Nie wszystkie okolice mózgu są jednakowo podatne na te zmiany. Pewne okolice kory, jak kora ciemieniowa i potyliczna, które zawierają dużo małych neuronów, tzw. komórek ziarnistych, nie tracą więcej niż 8% swojej zawartości (Górska, Grabowska, Zagrodzka, 2012). Dużo więcej wody tracą duże neurony piramidowe, będące głównymi neuronami kory ruchowej i kory przedczołowej pełniącej kluczową rolę w procesach poznawczych, motywacyjnych i wykonawczych.

O ile mózg traci stosunkowo niewiele ciał komórek nerwowych, o tyle najbardziej widzialne zmiany zachodzą w ich wypustkach synaptycznych – tych, o których pisałem wcześniej, iż formują istotę białą. Wydaje się, że czynnikiem ważniejszym niż ogólny spadek ilości neuronów jest spadek ilości i gęstości połączeń między nimi, co doprowadza do spadku integralności i spoistości istoty białej. To właśnie ta redukcja gęstości synaptycznej jest najistotniejszym w praktyce klinicznej elementem starzenia się.

Zmiany związane ze starzeniem się obejmują również dendryty komórek nerwowych, gdzie dochodzi do znacznego spadku gęstości ich drzewkowatych rozgałęzień (Harada, Natelson Love, Triebel, 2013).

Również efektywność i funkcje tkanki glejowej ulegają osłabieniu – zarówno astrocyty, jak i komórki mikrogleju nie nadążają pochłaniać substancji szkodliwych, wydzielanie różnego rodzaju białek ulega zmniejszeniu. Dotyczy to między innymi białek reperujących, białek sygnalizacyjnych, zwanych cytokinami, uczestniczących w wielu procesach metabolicznych mózgu, takich jak procesy zapalne, procesy pobudzające neurogenezę czy też zaprogramowaną śmierć komórek, tzw. apoptozę. W tej sytuacji zaburzeniu ulega zdolność mózgu do aktywnej, dynamicznej i skoordynowanej przebudowy, co objawia się między innymi zwiększeniem się ilości komórek glejowych w zastępstwie obumierających neuronów.

Wszystkie opisane zmiany prowadzą do spadku efektywności transmisji neuronalnej, co objawia się utratą neuroplastyczności mózgu, będącą jego kluczową zdolnością adaptacyjną. Polega ona między innymi na aktywnej morfologicznej przebudowie połączeń synaptycznych, co umożliwia wprowadzenie względnie trwałej zmiany ilości, jakości i drogi przebiegu sygnału elektrycznego, będącego reakcją na bodźce środowiskowe. Istotą przekazu neuronalnego jest kombinacja sygnału elektrycznego z przekaźnictwem chemicznym. W procesie starzenia się dochodzi również do spadku transmisji chemicznej w zakresie