

Jak starzeje się mózg

# Usłyszeć tykanie wewnętrznego zegara



## MONIKA LIGUZ-LĘCZJAR

Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego  
Polska Akademia Nauk, Warszawa  
m.liguz@nencki.gov.pl

Dr Monika Liguz-Lęcznar jest adiunktem w Pracowni Neuroplastyczności Instytutu Nenckiego PAN, gdzie zajmuje się badaniem zmian plastycznych w starzejącym się mózgu gryzoni oraz plastycznością pouszkodzeniową u zwierząt po udarze niedokrwiennym.



## MAŁGORZATA KOSSUT

Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego  
Polska Akademia Nauk, Warszawa  
m.kossut@nencki.gov.pl

Prof. dr hab. Małgorzata Kossut jest kierownikiem Zakładu Neurobiologii Molekularnej i Komórkowej w IBD PAN i kierownikiem katedry eurokognitywistyki w Szkole Wyższej Psychologii Społecznej. Jest członkiem korespondentem PAN i PAU.

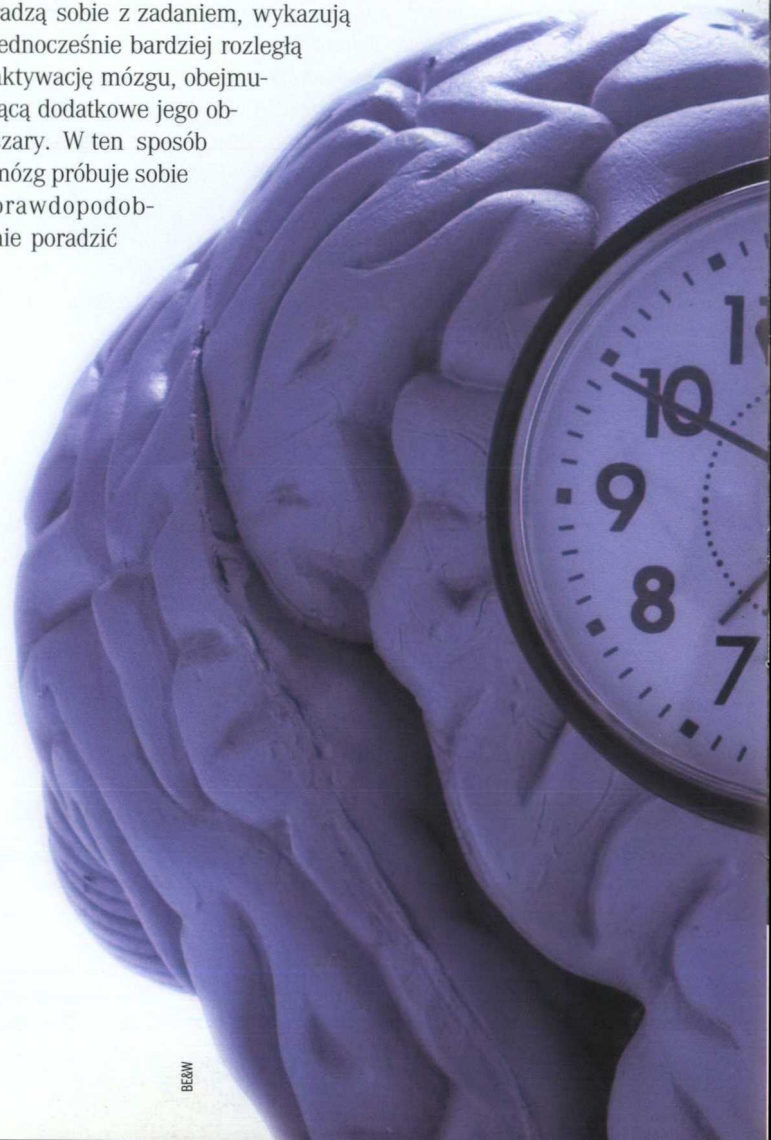
**W mózgu starzejącego się człowieka zachodzi wiele zmian. Czy są one nieuchronne? Czy w jakiś sposób możemy pracować nad sprawnością i efektywnością swojego układu nerwowego?**

Starzenie się mózgu i całego układu nerwowego to proces skomplikowany. Zmiany struktury, metabolizmu mózgu, reaktywności neuronów i funkcjonowania synaps, a także spadek neurogenezy i angiogenezy prowadzą do postępującego upośledzenia funkcji ruchowych, czuciowych oraz poznawczych człowieka.

### Trudności i strategie

Pomimo przytaczanego często w literaturze stwierdzenia, że deficyty poznawcze ujawniają się dopiero po 60. roku życia, wiele wyników eksperymentalnych wskazuje, że w rzeczywistości zaczynają się one o wiele wcześniej, nawet w okolicach 40. roku życia. Z wiekiem pogarszają się takie funkcje poznawcze jak zapamiętywanie, przypominanie, pamięć ro-

bocza, procesy uwagowe czy orientacja przestrzenna. Pamięć roboczą można porównać do buforu pozwalającego przechować przez krótki czas nowe informacje. Pojemność tego buforu zmniejsza się wraz z wiekiem, co powoduje, że osoby starsze trudniej radzą sobie z kilkoma rzeczami naraz, są bardziej podatne na bodźce rozpraszające i trudniej jest im się skupić dłużej na bieżącym zadaniu. Trzeba jednak zaznaczyć, że zarówno wśród zwierząt, jak i ludzi istnieją zdecydowane różnice osobnicze pod względem sprawności poznawczej, a zmienność ta jest znacznie większa wśród osobników starszych. Co ciekawe, istnieje związek między wzorcem aktywności mózgu a sukcesem w wykonywaniu określonych zadań – osoby, które gorzej radzą sobie z zadaniem, wykazują jednocześnie bardziej rozległą aktywację mózgu, obejmującą dodatkowe jego obszary. W ten sposób mózg próbuje sobie prawdopodobnie poradzić





z trudnościami w wykonaniu zadania poprzez wypracowanie nowej, może bardziej skutecznej strategii.

### Energochłonne 2%

Aby mózg mógł sprawnie działać, musi zostać zaopatrzony w odpowiednią ilość tlenu i energii. Choć organ ten stanowi zaledwie ok. 2% masy naszego ciała, to energii zużywa aż 20%. Głównym substratem energetycznym dla komórek nerwowych jest glukoza. Badania z zastosowaniem emisyjnej tomografii pozytronowej (PET) wykazały, że metabolizm glukozy w różnych obszarach mózgu obniża się wraz z wiekiem. Zjawisko to występuje z dysfunkcją mitochondriów, obniżeniem integralności struktury tkanki mózgu, liczby synaps i upośledzeniem poznawczym. Także przepływ krwi przez mózg jest obniżony w starzejącym się organizmie, przy czym zjawisko to dotyczy przede wszystkim kory mózgowej. Konsekwencją tego jest obniżony metabolizm energetyczny i zmniejszona aktywność przyczyniające się do spadku zdolności poznawczych.

### Kurcząca się istota

Zmiany anatomiczne, które możemy obserwować w starzejącym się mózgu, są niejednorodne i specyficzne dla poszczególnych jego obszarów. Dotyczą one gęstości i liczby neuronów, a także ich morfologii: liczby zakończeń synaptycz-

nych, złożoności drzewek dendrytycznych oraz liczby kolców dendrytycznych, będących głównym miejscem lokalizacji synaps pobudzających.

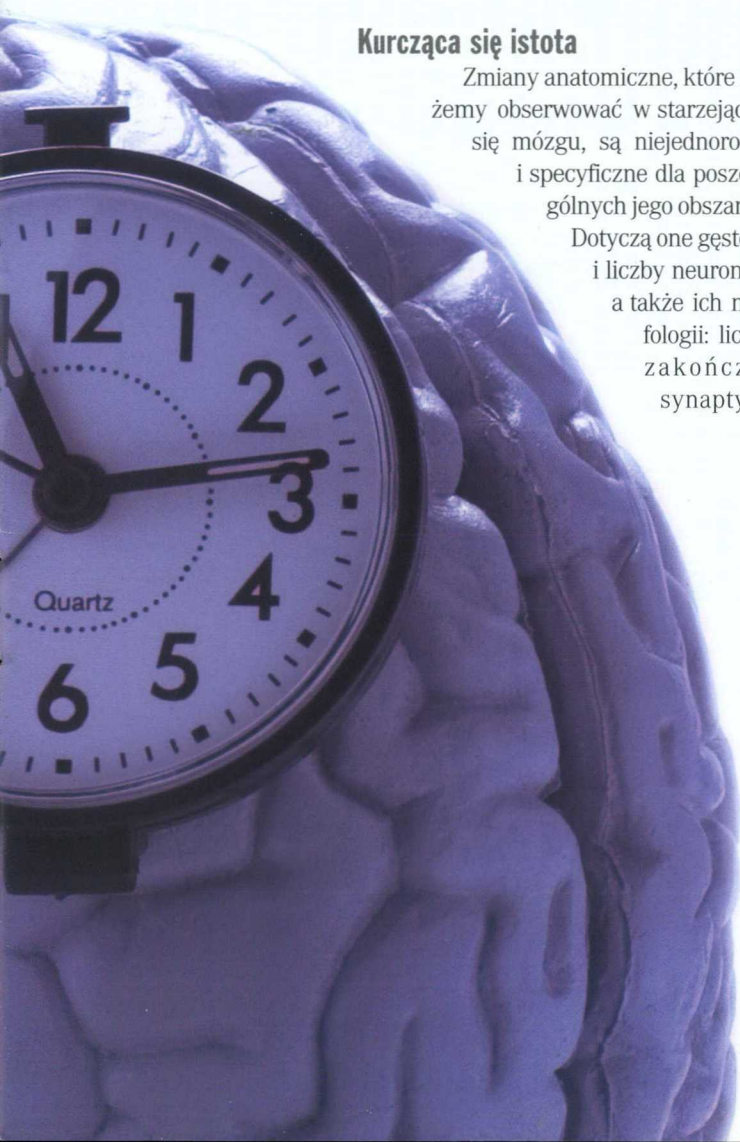
Najwyraźniejszą zmianą jest obkurczenie się starzejącego się mózgu. Ubytkowi masy i objętości tkanki oraz zmniejszeniu grubości kory mózgowej towarzyszy zwiększenie objętości komórek mózgu. Istota szara i biała starzeją się nieco inaczej. Istota szara (ciała i wypustki komórek nerwowych) starzeje się stopniowo i już po 35. roku życia można zaobserwować stały spadek objętości mózgu na poziomie 0,2% rocznie, u ludzi po 60. roku życia zaś na poziomie ponad 0,5%. Zmiany objętości istoty białej, czyli włókien nerwowych, łączących ze sobą różne obszary mózgu, wykazują dramatyczny spadek dopiero po 65. roku życia. W ich wyniku, do 80. roku życia, długość zmielinizowanych włókien nerwowych zmniejsza się o 45%.

Najnowsze badania pokazują, że w większości obszarów ubytek objętości tkanki nie jest związany z masowym umieraniem neuronów, choć oczywiście w starzeniu obserwuje się pewną utratę liczby komórek nerwowych. Niestety, szczególnie podatna na tego typu zmiany jest kora przedczołowa, sterująca funkcjami wykonawczymi. Zmiany liczby komórek nie dotyczą wyłącznie neuronów. Spada także liczba komórek gwałtownych, zwłaszcza oligodendrocytów, biorących udział w tworzeniu osłonki mielinowej. Uчені badający procesy starzenia się układu nerwowego są obecnie zgodni, że za spadek funkcji poznawczych w starzeniu odpowiada nie tyle utrata liczby komórek nerwowych, ile zanik połączeń pomiędzy nimi. Mniej lub bardziej nasilony spadek liczby połączeń synaptycznych możemy obserwować praktycznie we wszystkich strukturach mózgu. W hipokampie, strukturze zaangażowanej w pamięć przestrzenną i uczenie się, pomimo niezmięnionej znacznie liczby neuronów obserwuje się istotny spadek liczby synaps. Jest to związane z takimi zjawiskami jak kurczenie dendrytów apikalnych i redukcja liczby kolców dendrytycznych. Zjawiska te można zaobserwować zarówno u ludzi, jak i u zwierząt w wielu obszarach mózgu.

### Czego nie widać

Podstawowa zmiana funkcjonalna dotyczy aktywności neuronów. W badaniach elektroencefalograficznych (EEG) stwierdzono, że

**Pomimo przytaczanego często w literaturze stwierdzenia, że deficyty poznawcze ujawniają się dopiero po 60. roku życia, wiele wyników eksperymentalnych wskazuje, że w rzeczywistości zaczynają się one o wiele wcześniej, nawet w okolicach 40. roku życia**





## Jak starzeje się mózg

neurony korowe starszych ludzi wykazywały mniejszą aktywność elektryczną w czasie wykonywania zadań pamięciowych niż ludzie młodzi. U starych zwierząt obserwuje się też zwolnienie oscylacji gamma w korze przedczołowej. Zaburzenia tych oscylacji mogą się przyczyniać do upośledzenia procesów związanych z uwagą, percepcją i podejmowaniem decyzji w zadaniach behawioralnych.

Na funkcjonowanie układu nerwowego niekorzystnie wpływa również, obserwowane w starzeniu, zaburzenie homeostazy wapniowej w neuronach, skutkujące zwiększeniem wewnątrzkomórkowego stężenia wapnia, co przyczynia się do degeneracji i śmierci komórek nerwowych. Zwiększa się ponadto produkcja wolnych rodników i nasilają reakcje zapalne, co dodatkowo utrudnia prawidłową pracę neuronów. Obniżona jest też ekspresja czynników neurotroficznych, jak np. BDNF (czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego), który wpływa na plastyczność synaptyczną, neurogenezę i przeżywalność neuronów.

### Atak na synapsy

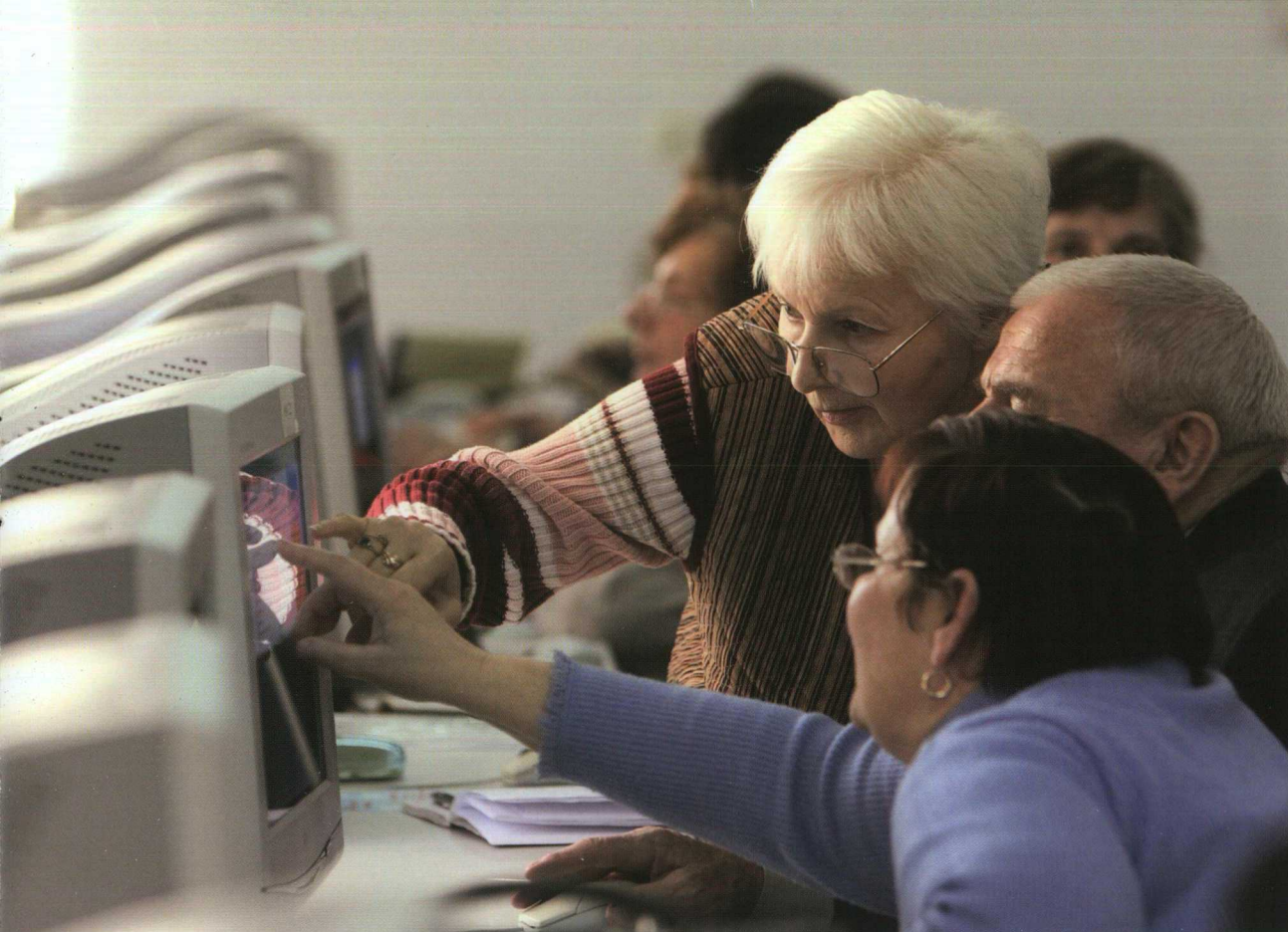
Oprócz zmian liczby synaps starzeniu się układu nerwowego towarzyszą zmiany ich ultrastruktury, czego konsekwencją jest zmienione funkcjonowanie starzejących się obwodów neuronalnych. U starych zwierząt w korze mózgowej, obserwuje się zmniejszenie powierzchni zakończeń presynaptycznych, w których spada liczba mitochondriów i pęcherzyków synaptycznych gromadzących neuroprzekaźnik. Widoczna jest również redukcja liczby receptorów dla neuroprzekaźników. Dotyczy to głównie receptora typu NMDA dla glutaminianu, niezwykle istotnego przy uczeniu się i pamięci. Konsekwencją modyfikacji ultrastruktury synaptycznej jest rozregulowanie neurotransmisji. Odnosi się to zarówno do transmisji pobudzeniowej, jak i hamującej, a także neuromodulatorów. W naszych badaniach dotyczących kory czuciowej u starzejących się myszy wykazaliśmy, że w wyniku starzenia dochodzi do zaburzenia równowagi pomiędzy dwoma głównymi neurotransmiterami kory mózgowej: pobudzającym glutaminianem i hamującym kwasem gamma-aminomasłowym (GABA). Równowaga ta jest kluczowa dla regulacji pobudliwości neuronów, a także dla ich plastyczności.

### Plastyczność osłabiona

Plastyczność układu nerwowego, rozumiana jako zdolność do ulegania zmianom strukturalnym i funkcjonalnym pod wpływem dopływających z otoczenia bodźców, jest kluczowym mechanizmem sprawnie funkcjonującego organizmu. Zapewnia mu elastyczność w rozwoju, umożliwia uczenie się, a także naprawę i przywracanie funkcji po uszkodzeniach. Mózg jest plastyczny przez całe życie, choć okres rozwoju układu nerwowego, trwający przez kilka pierwszych lat życia, jest pod tym względem zupełnie wyjątkowy. Plastyczność wymaga wzmocnienia lub osłabienia istniejących synaps, ewentualnie powstania nowych połączeń synaptycznych. Starzejący się układ nerwowy, ze względu na zmienioną strukturę i funkcje wielu swoich elementów, ma znacznie utrudnione zadanie. W naszych badaniach, prowadzonych w Pracowni Neuroplastyczności Instytutu Nenckiego, pokazaliśmy, że różne formy plastyczności są w różnym stopniu podatne na procesy starzenia. W Pracowni badamy mechanizmy zmian plastycznych w korze czuciowej myszy, w obszarze, który odpowiada za przetwarzanie informacji dotykowych odbieranych przez długie wasy czuciowe (wibryssy) znajdujące się na pyszczku gryzoni.

Wiadomo, że stary mózg uczy się wolniej. Udało nam się znaleźć jedną z przyczyn tego zjawiska. W naszych doświadczeniach mysz uczy się, że pogłaskanie wibryss sygnalizuje zagrożenie. W wyniku takiego warunkowania powiększa się korowa reprezentacja wibryss pobudzanych podczas treningu. Powstanie tej zmiany plastycznej wymaga wzmoczonego hamowania pomiędzy neuronami, opierającego się na kwasie gamma-aminomasłowym, najpowszechniejszym neuroprzekaźniku hamującym kory mózgowej. U starszych zwierząt trening nie wywołuje wzrostu hamowania i nie obserwuje my u nich również zmiany plastycznej kory czuciowej, chyba że dwukrotnie wydłużymy czas treningu. Oznacza to, iż układ GABA-ergiczny także wykazuje objawy starzenia i nie jest już tak wydajny jak u młodego zwierzęcia. W sytuacji, kiedy istnieje potrzeba szybkiej reakcji i wzmocnienia działania neuronów GABA-ergicznych, co jest konieczne do wytworzenia zmiany plastycznej, starzejący się układ nerwowy nie jest w stanie zareagować w odpowiedni sposób.





Nie mamy dziś żadnych wątpliwości, że rezerwę poznawczą możemy aktywnie kształtować poprzez zwiększony wysiłek umysłowy i ruch

Inne, niezwiązane z uczeniem się, rodzaje zmian plastycznych w korze są nieco mniej zaburzone. Pokazaliśmy, że plastyczność kompensacyjna kory mózgowej nie zmienia się z wiekiem. Występuje ona, gdy wyeliminowane jest jakieś źródło dopływu informacji czuciowych do kory. Na przykład po amputacji palca zanika w korze jego reprezentacja, a jej miejsce zajmuje korowa reprezentacja sąsiednich palców. Podobna sytuacja ma miejsce po usunięciu wibryss. Mechanizmy tego rodzaju zmiany plastycznej, związane ze zmniejszeniem oddziaływań hamujących pomiędzy korowymi reprezentacjami receptorów dotykowych, nie są u starych myszy zakłócone.

Tak więc, ponieważ różne zmiany plastyczne opierają się na odmiennym przemodelowaniu obwodów neuronalnych kory, starość dotyka je w odmienny sposób i z różną dynamiką. Nasze wyniki sugerują, że pomimo niekorzystnego wpływu wieku mechanizmy umożliwiające wytworzenie zmiany plastycznej po treningu czuciowym są nadal zachowane w starzejącej się korze mózgowej, a jedynie działają mniej efektywnie. Jest to optymistyczna okoliczność, sugerująca, że co prawda przy zwiększonym wysiłku, ale jednak możemy zmusić starzejący się mózg do zmian.

### Rezerwa ratunkowa

Co zatem należy zrobić, aby starzejący się układ nerwowy pracował sprawniej i efektywniej? Wyniki przeprowadzonych w ostatnich

latach badań sugerują, że może nam w tym pomóc zgromadzenie tzw. rezerwy poznawczej. Termin „rezerwa poznawcza” określa substrat dla naszych procesów myślowych. Im więcej połączonych w funkcjonalne obwody neuronów i im większa efektywność tych połączeń, tym sprawniejszy jest nasz mózg, tym większe jego zdolności adaptacyjne i tym dłużej jest w stanie opierać się niekorzystnie działającym czynnikom, w tym i starzeniu się. Badania porównawcze wykazały, że osoby lepiej wykształcone dłużej zachowują sprawny umysł. Nie mamy dziś żadnych wątpliwości, że rezerwę poznawczą możemy aktywnie kształtować poprzez zwiększony wysiłek umysłowy i ruch. Poprawiając krążenie mózgowe, usprawniamy pracę neuronów. Osoby aktywne, podejmujące wyzwania intelektualne, mają więc większe szanse na dłuższe zachowanie sprawności swojego umysłu. ■

### Chcesz wiedzieć więcej?

- Zachowaj jasność umysłu. Najnowsze wyniki badań naukowych mózgu. Utrata pamięci a starzenie się.* Publikacja Stowarzyszenia na rzecz Krzewienia Wiedzy o Mózgu (DANA).
- Riddle D. (Ed.). *Brain Aging Models, Methods, and Mechanisms. Frontiers in Neuroscience.* CRC Press: 2007.
- Samson R.D., Barnes C.A. (2013). Impact of Brain Circuits on cognition. *Eur. J. Neurosci* 37(12), 1903-1915.
- Mora F. (2013). Successful brain aging: plasticity, environmental enrichment, and lifestyle. *Dialogues Clin Neurosci.* 15(1), 45-52.