

ZAPOMINANIE

LAPSES OF MEMORY

Katarzyna Stachowicz (Kraków)

Streszczenie

Zapominanie – coś, czego wszyscy się boimy, bez względu na wykształcenie czy status społeczny. Wspieramy naszą pamięć licznymi karteczkami, organizerni, programami komputerowymi i suplementami diety. Strach przed zapomnieniem dostarcza miliardy dolarów firmom, które „pomagają” nam pamiętać. Gdy wprowadzimy do przeglądarki internetowej słowo „zapominanie” pojawią się liczne artykuły: „X sposobów, aby nie zapomnieć”, „Czy zapominanie to już Alzheimer” itp. Ale czy zapominanie zawsze ma negatywny wpływ na nasze życie? A co z osobami cierpiącymi na PTSD (zespół stresu pourazowego) – a więc niezdolnością do zapominania traumatycznych wydarzeń? Ten artykuł jest próbą odpowiedzi na te oraz inne pytania, zgłębiając temat zapominania aż do poziomu komórkowego.

Abstract

Lapses of memory – something we are all afraid of, regardless of education or social status. We support our memory with numerous sticky notes, organizers, computer programs and dietary supplements. Fear of forgetting provides billions of dollars to companies that “help” us to remember. When we introduce the word “forgetting” into the web browser, numerous articles will appear: “X ways not to forget”, “Is forgetting Alzheimer’s” etc. But does forgetting always have a negative impact on our lives? And what about people suffering from PTSD (*post-traumatic stress disorder*) – and thus the inability to forget traumatic events? This article is an attempt to answer these and other questions, exploring the topic of forgetting down to the cellular level.

Zapominanie jest to niezdolność do przypomnienia sobie zdarzeń, informacji, osób; niezdolność do rozpoznawania osób oraz niezdolność odtworzenia informacji wcześniej zapamiętanych. Zapominanie posiada wiele odcieni. Można zapominać w prozaiczny sposób na skutek przemęczenia czy z powodu braku snu; można zapominać z powodu choroby mózgu oraz można nie potrafić zapomnieć. W niniejszym artykule dowiemy się, czym różni się zwykłe zapominanie od demencji, poznamy rodzaje demencji; poznamy również przeciwstawne schorzenie, w trakcie którego chory nie może zapomnieć – czyli zespół stresu pourazowego (ang. *post traumatic stress disorder*, PTSD) (Ryc. 1).

W jaki sposób przebiega proces zapominania?

Do zapominania dochodzi na skutek zacierania śladów pamięciowych, kolejno może dochodzić do zastąpienia jednych informacji/wspomnień innymi (tzw. podstawienie). Istnieje również zjawisko wyparcia z pamięci informacji [12] – rozumiem je jako mechanizm obronny naszej psychiki przed niechcia-

nymi wspomnieniami. Jeżeli zdarza nam się zapominać i to dość często lub „mamy coś na końcu języka”, ale nie potrafimy sprecyzować myśli – nie oznacza to, iż zaczyna się u nas demencja – wystarczy zmienić styl życia. Do zapominania dochodzi na skutek przemęczenia, stresu, braku snu, złej diety lub na skutek braku witamin [12; 13]. Istnieją badania naukowe wskazujące, iż ćwiczenia fizyczne, dieta śródziemnomorska oraz usprawnianie umysłu poprzez czytanie posiada długoterminowe skutki pozytywne dla naszego mózgu [12]. Co ciekawe, okazuje się, iż kontakty towarzyskie poprawiają pamięć! Jak to jest możliwe? Poprzez kontakty towarzyskie aktywujemy wiele struktur mózgowych uruchamianych podczas procesu empatyzowania, co wywiera pozytywny wpływ na pracę naszego mózgu. Chętnych do zgłębienia tematu odsyłam do artykułu „Empatia” (2019, tom 120 Wszechświata) [9], w którym szczegółowo opisałam pracę mózgu podczas empatyzowania. Również zapominanie typu: „przed chwilą miałem/miałam coś zrobić i nie pamiętam co” nie świadczy o chorobie. Pamięć krótkotrwała, która jest uruchamiana w trakcie takiego „pamiętania” posiada pojemność tylko

dla kilku czynności na raz; oznacza to tylko tyle, iż wykonujemy po prostu zbyt wiele czynności na raz, a nie, że jesteśmy chorzy [13].

nia emocjonalne, zaburzenia zachowania i motywacji. Takiemu obrazowi mogą nie towarzyszyć zaburzenia świadomości. Zaburzenia świadomości przy



Ryc. 1. Podział zaburzeń pamięci: zapominanie, demencja oraz niezdolność do zapominania (zespół stresu pourazowego). Długość strzałek symbolizuje czas trwania zaburzenia. Zwykle zapominanie trwa krótko, jako proces przejściowy wynikający np. ze zmęczenia; demencja jako proces długotrwały, często nieodwracalny, trwa do końca życia osoby chorej; PTSD może pojawić się nawet po 30 latach od wydarzenia traumatycznego, obserwuje się charakterystyczne „przebłyski” traumatycznych zdarzeń (ang.: *flashback*). Rycina poglądowa – opracowanie własne na podstawie [12; 13; 16; 17; 18].

Musimy jednak zdawać sobie sprawę, iż nie wszystkie rodzaje zapominania można „lekceważyć”. Z raportów statystycznych wynika, iż około połowa populacji po 65 roku życia choruje na demencję (tzw. otępienie). Wśród tych osób około 3% choruje na chorobę Alzheimera [14]. Według raportu Najwyższej Izby Kontroli do 2050 roku liczba chorych na chorobę Alzheimera na świecie ulegnie potrojeniu i wyniesie około 135 milionów osób [14]. Na dzień dzisiejszy choroba Alzheimera jest nieuleczalną chorobą neurodegeneracyjną, która ze względu na wagę tematu zostanie omówiona w osobnym rozdziale niniejszego artykułu. Jednakże choroba Alzheimera to nie jedyny rodzaj demencji. Okazuje się, iż pod pojęciem „demencja” ukrywa się wiele zaburzeń, które poprzez różne mechanizmy prowadzą finalnie do tego samego objawu – a więc zaburzenia pamięci (Ryc. 2). Demencję musimy rozumieć nie tylko jako zaburzenia pamięci, ale przede wszystkim jako chorobę narządu jakim jest mózg. Światowa Organizacja Zdrowia definiuje demencję jako: „zespół objawów wywołany chorobą mózgu, zwykle przewlekłą lub o postępującym przebiegu, charakteryzujący się klinicznie licznymi zaburzeniami wyższych funkcji korowych, takich jak pamięć, myślenie, orientacja, rozumienie, liczenie, zdolność do uczenia się, język i ocena. Ponadto zaburzeniom funkcji poznawczych często towarzyszą lub nawet je poprzedzają zaburze-

występowaniu demencji stanowią odrębną kategorię diagnostyczną.” [12; 15]

Do jednego z najczęściej występujących rodzajów otępienia należy **otępienie czołowo-skroniowe**. Jest to choroba objawiająca się zanikiem fragmentów czołowych oraz skroniowych mózgu, w której na skutek wytrącania się białka tau dochodzi do degeneracji komórek nerwowych. Ze względu na wytrącające się białko tau chorobę tę zalicza się do tzw. tauopatii [12; 16; 17]. Białko tau, gromadząc się w mózgu, utrudnia komunikację pomiędzy neuronami. Przyczyna schorzenia nie jest znana, co utrudnia poszukiwanie skutecznego lekarstwa. Jako proponowaną przyczynę otępienia czołowo-skroniowego podaje się mutację genetyczną w obrębie genu MAP-tau oraz TDP-43 [17]. MAP-tau jest to białko strukturalne związane z mikrotubulinami, stabilizuje ono strukturę neuronu, odpowiada za transport aksonalny oraz reguluje apoptozę [7]. Gen MAP-tau występuje na długim ramieniu chromosomu 17 [7]. Do zaburzenia regulacji białka tau dochodzi między innymi na skutek zaburzenia równowagi pomiędzy procesami fosforylacji i defosforylacji, ale również zaburzeń glikozylacji oraz transglutaminacji (patrz Tabela 1), [7]. Kolejnym czynnikiem wpływającym na regulację białka tau są zaburzenia metabolizmu komórkowego, na skutek którego do komórki dostarczane są zbyt małe ilości glukozy i insuliny [7, 10]. Główne objawy

otępienia czołowo-skroniowego to tzw. odhamowanie – hałaśliwe zachowanie, często wulgarne, agresywne demonstrowanie seksualności; zachowania stereotypowe, czyli powtarzanie czynności, poznanie świata zmysłem smaku, oraz spłylenie emocjonalne, z także brak krytycyzmu – przez co chory nie zdaje sobie sprawy ze swojego zachowania [7]. W kolejnych etapach choroby dochodzi do zaburzenia mowy, braku rozumienia słów, nieumiejetności rozpoznawania przedmiotów oraz twarzy [7]. Leczenie otępienia czołowo-skroniowego ogranicza się do podawania leków wpływających na nastrój i zacho-

szarach limbicznych mózgu, a więc w tych, które odpowiadają za nasze emocje, oraz w obszarach korowych odpowiedzialnych za myślenie i przetwarzanie informacji. Głównym komponentem ciałek Lewy’ego są dwa rodzaje białek: alfa-synukleina oraz ubikwityna. Alfa-synukleina jest niskocząsteczkowym białkiem fibrylarnym (14 i 37 kDa), znajdującym się w zakończeniach presynaptycznych, jak również w błonach jądrowych neuronów [11, 12]. Badania ostatniej dekady wykazały, iż alfa-synukleina jest białkiem regulującym metabolizm dopaminy, hamuje ono syntezę dopaminy oraz reguluje jej uwalnianie

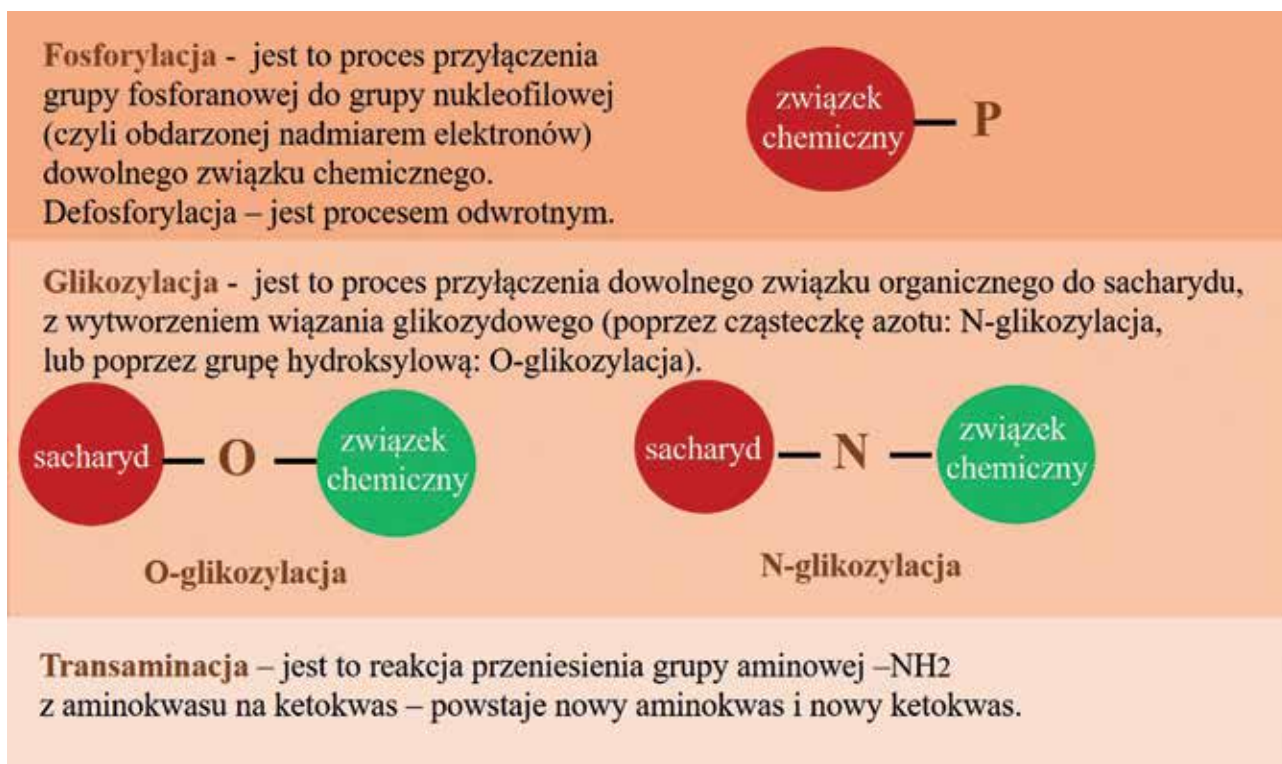


Tabela 1. Definicje oraz schematy przedstawiające procesy fosforylacji, glikozylacji oraz transaminacji. Opracowanie własne na podstawie [6; 8].

wanie, takich jak np. inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny czy neuroleptyki [7].

Demencja z ciałkami Lewy’ego – jest to kolejny rodzaj otępienia (Ryc. 2), często mylony z chorobą Parkinsona (w przebiegu której również występuje otępienie), przez co jest on błędnie leczony. Pierwszym objawem omawianej demencji jest zaburzenie koncentracji, kolejno zaburzenia wzrokowo-prze-strzenne, następnie dołączają objawy przypominające psychozy. Podanie leków przeciwpsychotycznych powoduje jednak pojawienie się objawów charakterystycznych dla choroby Parkinsona [18]. Do charakterystycznych objawów dla rozwiniętej demencji z ciałkami Lewy’ego należą omamy wzrokowe, depresja oraz urojenia [18]. Rozwijająca się choroba mózgu jest spowodowana gromadzeniem się złogów białkowych, nazwanych ciałkami Lewy’ego, w ob-

z pęcherzyków presynaptycznych [4; 11]. Czynnikiem inicjujący zaburzenie metabolizmu białka alfa-synukleiny nie jest znany. Podejrzewa się czynniki zapalne, stres oksydacyjny, toksyny środowiskowe. Zmiany metabolizmu alfa-synukleiny obserwuje się również w chorobie Parkinsona, gdzie jako czynnik inicjujący podaje się również podłoże genetyczne [11].

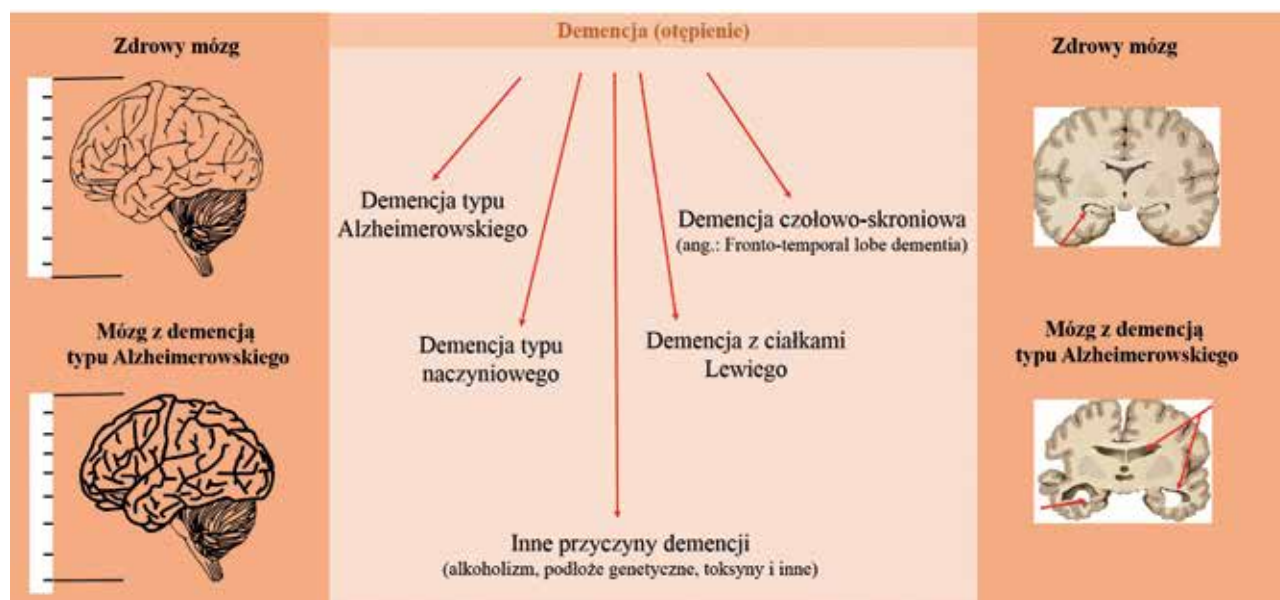
Demencja typu naczyniowego – pod tą nazwą ukrywają się objawy otępienne wywołane wszelkiego rodzaju chorobami naczyniowymi np. udarami. Po przejściu udaru dochodzi do zaburzenia funkcji mózgu w obszarze objętym udarem, stąd objawy zależą od tego, który obszar mózgu został uszkodzony. Czynnikiem ryzyka tego typu otępienia jest palenie tytoniu, brak aktywności fizycznej czy nieodpowiednia dieta typu fast food. Czynnikiem dewastującymi mózg są również: alkohol, leki, narkotyki, toksyny

(Ryc. 2). Ćwiczenia fizyczne i prawidłowa dieta znacząco zmniejszają ryzyko wystąpienia demencji [12].

Choroba Alzheimera jako przykład skrajnej nieodwracalnej demencji

Na dzień dzisiejszy choroba Alzheimera jest nieuleczalną chorobą narządu, jakim jest mózg, prowadzącą do śmierci. Dotyka ona osoby starsze po 65. roku życia. Dla większości notowanych przypadków choroby Alzheimera nie znany jest czynnik inicjujący chorobę. Podejrzany czynnik jest polimorfizm

życia od momentu zdiagnozowania choroby wynosi około 7 lat. W trakcie choroby Alzheimera dochodzi do odkładania się w mózgu złogów β -amyloidu oraz białka tau [7; 12]. Białko tau zostało pokrótce omówione przy okazji demencji czołowo-skroniowej, należy jednak dodać, iż występuje ono we wnętrzu neuronów (Ryc. 3). Białko tau związane jest z elementami konstrukcyjnymi komórki nerwowej, a więc mikrotubulami – stabilizuje je w komórce, tak aby wszystkie organelle komórkowe „znajdowały się na swoim miejscu”. Nie trudno sobie wyobrazić, iż zaburzenie tej konstrukcji, jak również gromadzenie się



Ryc. 2. Przykładowe schorzenia o różnej etiologii sklasyfikowane jako demencja. Marginesy ryciny obrazują zdrowy mózg i jego przekrój oraz mózg zniszczony chorobą Alzheimera. Strzałkami zaznaczono fragmenty mózgu prawidłowe oraz zmienione chorobowo – zmiany widoczne makroskopowo. Rycina poglądowa – opracowanie własne na podstawie [12; 13; 16; 17; 18]. Wykorzystano darmowe grafiki: pixabay.com

genu APOE (apolipoproteiny E), powierzchniowej apolipoproteiny, która jest składnikiem lipoprotein cholesterolu [10; 12]. Do czynników ryzyka należą również zmiany aktywności enzymów: alfa-antychymotrypsyny, butyrylocholinesterazy K oraz dehydrogenazy ketoglutarynowej [5]. Około 15% spośród wszystkich zachorowań posiada tło genetyczne i jest związane z mutacją genów: APP (białko prekursora β -amyloidu, ang.: *amyloid precursor protein*), PSEN1 oraz PSEN2 (geny białka preseniliny) [10; 12]. Pierwsze objawy choroby to niezdolność do przypomnienia sobie niedawnych zdarzeń, drażliwość, agresja czy wahania nastroju. Kolejno dołączają bardzo poważne zaniki pamięci długotrwałej, niezdolność do nazywania przedmiotów, aby w końcu zapomnieć o wszystkim: mowie, otaczającym świecie czy fizjologii. W trakcie choroby mózg traci neurony oraz połączenia synaptyczne w okolicy korowej, podkorowej, w płatach skroniowych oraz ciemieniowych – mózg powoli umiera. Szacuje się, iż długość

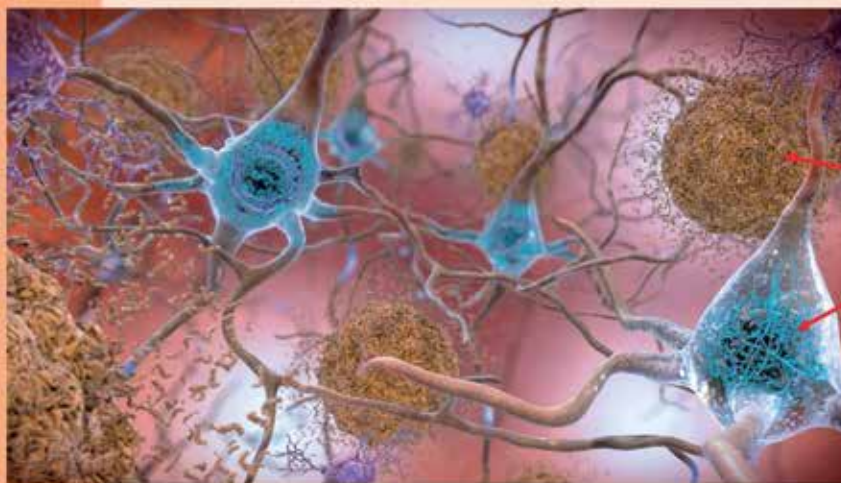
nieprawidłowego białka, powoduje destrukcję neuronu, zaburza jego funkcję i prowadzi do jego śmierci. Ale to nie wszystko. Na zewnątrz neuronu dochodzi do gromadzenia się β -amyloidu (Ryc. 3). β -amyloid jest niskocząsteczkowym białkiem (40–42 kDa), które jest uwalniane z większego przezbłonowego białka prekursorowego APP [10]. Poprzez „zatory” złogów β -amyloidu neurony nie mogą się ze sobą komunikować, nie mogą komunikować się również z innymi komórkami mózgu, np. mikroglejem. Obserwuje się nadaktywność mikrogleju oraz astrocytów, apoptozę komórek – mózg umiera [7; 5; 12]. Odkryciem ostatnich lat jest hipoteza wskazująca na zaburzenia metabolizmu glukozy i insuliny jako czynnika inicjującego kaskadę zdarzeń, prowadzącą do wytrącania się nieprawidłowych złogów białkowych, a w konsekwencji do degeneracji mózgu [3].

Zespół stresu pourazowego, czyli demencja na odwrót

Zespół stresu pourazowego (ang.: *post traumatic stress disorder* PTSD) jest schorzeniem przeciwnym do demencji. Dotyka osoby, które przeżyły wydarzenia traumatyczne, o których nie potrafią zapamiętać. Schorzenie to dotyka bardzo często wetera-

traumatycznego [1]. Zaburzenia osi podwzgórze–przysadka–nadnercza obserwuje się nawet po 60 latach od zadziałania czynnika stresogennego [1]. Pomimo licznych badań prowadzonych na zwierzętach z użyciem tzw. warunkowanego strachu, do dnia dzisiejszego nie poznano patofizjologii PTSD.

Charakterystyczne zmiany w mózgu występujące w przebiegu choroby Alzheimera



Ryc. 3. Charakterystyczne zmiany w mózgu obserwowane w przebiegu choroby Alzheimera – białka Tau oraz złogi β -amyloidu. Białko Tau występuje wewnątrz neuronów, stąd jego złogi wytrącające się w przebiegu choroby Alzheimera gromadzą się wewnątrz komórek nerwowych. Złogi β -amyloidu (tak zwane blaszki starcze) gromadzą się w przestrzeni pozakomórkowej, utrudniając m.in. komunikację międzyneuronalną. Rycina poglądowa – opracowanie własne na podstawie [7; 2; 12]. Wykorzystano darmowe grafiki: <https://www.flickr.com/photos/nihgov/38686503251>

nów wojen, ofiary kataklizmów czy ofiary przemocy. Charakterystycznym objawem choroby są wspomnienia – „przebłyski” (ang.: *flashback*) traumatycznego zdarzenia, które mogą pojawić się nawet po wielu latach od momentu przeżycia traumy, wywoływać lęk, ataki paniki oraz cierpienie. Adekwatnym opisem objawów zespołu jest: „uporczywe przeżywanie doświadczenia powodującego uraz przez powracające we wspomnieniach lub snach myśli, obrazy i dźwięki, występujące często w połączeniu z fizjologicznymi i fizycznymi reakcjami towarzyszącymi wydarzeniu” [1]. Ponieważ PTSD jest ściśle związany z zaangażowaniem emocji w trakcie przeżyć traumatycznych – struktury mózgu, które uczestniczą w przetwarzaniu informacji podczas „przebłysków” to między innymi hipokamp, amygdala oraz kora przedczołowa [1]. U chorych, u których zdiagnozowano PTSD, zaobserwowano zmianę wielkości hipokampa oraz jąder amygdala. Uzyskano sprzeczne wyniki, gdyż obserwowano zarówno zwiększenie omawianych struktur, jak i ich zmniejszenie. Czynnikiem decydującym zdaje się być czas, który minął od wydarzenia

Podsumowanie

Pomimo ogromnej ilości badań nad demencją oraz kilku obiecujących kierunków badań, klinika nie posiada skutecznego leku na chorobę Alzheimera, ponieważ tak naprawdę nie znamy przyczyny występowania tej choroby mózgu. Poczucie jest fakt, iż mamy wpływ na sposób starzenia się, a w tym również na naszą pamięć. Badania wskazują, iż dzięki ćwiczeniom fizycznym, diecie bogatej w warzywa i owoce, ćwiczenie umysłu poprzez czytanie, naukę oraz łamigłówek czy zadbanie o kontakty towarzyskie w istotny sposób możemy opóźnić proces starzenia się oraz wzmocnić naszą pamięć. Ważne jest, aby działania zapobiegawcze podejmować już w młodości, ingerując w swój styl życia, nie czekać do późnej starości, gdy wystąpią już pierwsze objawy.

Bibliografia

1. Gałązka, M., Soszyński, D., Dmitruk, K., (2018). Neurobiologiczne podstawy zespołu stresu pourazowego – możliwe znaczenie zmiany rytmów okołodobowych. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 72, 406–416.
2. Hoyer, S., (2000). Brain glucose and energy metabolism abnormalities in sporadic Alzheimer disease. Causes and consequences: an update. *Exp. Gerontol.* 35, 1363–1372.
3. Imamura, T., Yanagihara, Y.T., Ohyagi, Y., Nakamura, N., Iinuma, K.M., Yamasaki, R., Asai, H., Maeda, M., Murakami, K., Irie, K., Kira, J., (2019). Insulin deficiency promotes formation of toxic amyloid- β 42 conformer co-aggregating with hyper-phosphorylated tau oligomer in an Alzheimer's disease model. *Neurobiology of Disease* YNBDI 104739.
4. Kamierczak, A., Adamczyk, A., Strosznajder, J., (2007). Udział alfa-synukleiny w funkcji układu dopaminergicznego. *Postępy biologii komórki* 34, 377–390.
5. Kubis, A.M., Janusz, M., (2008). Choroba Alzheimera – nowe możliwości terapeutyczne oraz stosowane modele eksperymentalne. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 62, 372–392.
6. Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., Rodwell, V.W., (1994). *Biochemia Harpera*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
7. Pokryszko-Dragan, A., Zagrajek, M.M., Słotwiński, K., (2005). Taupatie – choroby zwyrodnieniowe ośrodkowego układu nerwowego związane z patologią białka tau. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 59, 386–391.
8. Rędownicz, M.J., (2018). Modyfikacje potranslacyjne aktyny. *Kosmos* 67, 318, 43–55.
9. Stachowicz, K., (2019). Empatia. *Wszechświat* 120, 7–9, 147–154.
10. Szwed, A., Miłowska, K., (2012). Rola białek w chorobach neurodegeneracyjnych. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 66, 187–195.
11. Wawer, A., Joniec-Maciejak, I., Szejder-Pachołek, A., Mirowska-Guzel, D., (2018). Mysie modele choroby Parkinsona wywołane podwyższonym stężeniem α -synukleiny. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 72, 38–46.

Źródła internetowe

12. <http://wikipedia.org>; <http://en.wikipedia.org>
13. <https://www.youtube.com/watch?v=t—mkzfHuIE>. Wykład internet: Dementia Care and Training Specialist Teepa Snow joins Senior Helpers to help you understand what dementia actually is.
14. <https://www.nik.gov.pl/aktualnosci/nik-o-opiece-nad-chorymi-na-alzheimera.html>
15. <http://whqlibdoc.who.int>. Dementia – a public health priority. Genewa: World Health Organization, 2012. ISBN 978-92-4-156445-8.
16. <https://www.mp.pl/pacjent/neurologia/choroby/152642,otepienie-czolowo-skroniowe>
17. <https://www.poradnikzdrowie.pl/zdrowie/uklad-nerwowy/otepienie-czolowo-skroniowe-przyczyny-objawy-leczenie-aa-1rpN-N9m1-eMLU.html>
18. <https://www.poradnikzdrowie.pl/zdrowie/uklad-nerwowy/otepienie-z-cialami-lewyego-przyczyny-objawy-i-leczenie-aa-U7gJ-QmBX-iiiaj.html>