

---

ANNALES  
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA  
LUBLIN — POLONIA

VOL. XXII

SECTIO J

2009

---

Wydział Pedagogiki i Psychologii UMCS  
Zakład Psychologii Klinicznej i Neuropsychologii

EWA MAŁGORZATA SZEPIETOWSKA

*Czy mniej znaczy gorzej? Starzenie się  
z perspektywy neurobiologicznej*

---

*Does less mean worse? Ageing from neurobiological perspective*

WPROWADZENIE

Pan Jan skończył właśnie 78 lat. Przeżył II wojnę światową i pobyt w obozie koncentracyjnym, następnie pobyt w obozie sowieckim oraz okres powojenny pełen zawirowań politycznych. Jego bliscy zaginęli bądź zostali zamordowani w czasie wojny. Mieszka sam. Dwukrotnie był żonaty, obie jego partnerki nie żyją. Dzieci z obu związków mieszkają w innych miastach. Utrzymuje się z renty, jest aktywnym społecznikiem, współpracuje z organizacjami kombatanckimi. Studiuje codzienną prasę, śledzi na bieżąco fakty polityczne. Jest słuchaczem Uniwersytetu III Wieku. Pasjonuje go literatura. Ma szerokie kontakty z niewielką liczbą rówieśników i ich rodzinami – w tym celu założył Internet i codziennie korzysta ze skype'a. Powrócił po bardzo długiej przerwie do nauki języka angielskiego. Dwa razy w roku wyjeżdża nad morze. Ćwiczy jogę – narzeka na trudności w wykonaniu pozycji „kwiat lotosu”. W każdą niedzielę uczestniczy w koncertach, spotkaniach literackich, spotkaniach w kawiarni. Jego życie obfitowało w wydarzenia dramatyczne, a jednak doczekał on blisko 80 roku życia. Z historii choroby wynika, że jest człowiekiem schorowanym somatycznie i neurologicznie (m.in. przeszedł liczne epizody urazów czaszkowo-mózgowych, epizody niedokrwienia OUN; CT wskazuje na uogólnione zaniki korowo-podkorowe). Możliwość spotkania takich osób tworzy okazję do formułowania pytań o czynniki i kierunki procesu starzenia się, szczególnie w kontekście wiedzy neurobiologicznej.

W procesie starzenia się w obrębie ośrodkowego układu nerwowego pojawiają się zmiany neurodegeneracyjne skutkujące obniżaniem się poziomu funkcji poznawczych (zgodnych z naturalnym procesem starzenia się) lub mogące zaowocować szybką, nieodwracalną, nieadekwatną do wieku utratą umiejętności poznawczych i kompetencji społecznych określanych jako proces otępienny. Znaczna różnorodność problemów (ekonomicznych, społecznych, psychologicznych) związanych ze starzeniem się fizjologicznym lub patologicznym powoduje, że przedmiotem interdyscyplinarnych badań jest poziom behawioralny (zachowanie człowieka starzejącego się, w tym funkcje poznawcze) oraz neurobiologiczny (zmiany anatomiczne, metaboliczne, neurochemiczne OUN). Dotychczas koncentrowano się głównie na negatywnych aspektach tego etapu życia. Jednak celem współczesnych analiz staje się próba określenia przyczyn, mechanizmów, cech i granic starzenia się fizjologicznego i patologicznego, w tym szczególnie opis szeroko rozumianych czynników patogennych oraz ochronnych, czyli tych, które pozwalają uzyskiwać satysfakcję poznawczą i społeczną mimo coraz bardziej zaawansowanego wieku (pomyślne starzenie się – *successful aging*).

#### CZY MNIEJ ZNACZY GORZEJ?

Badania procesu starzenia się mózgu prowadzone są w kilku wzajemnie przeplatających się perspektywach: a) lokalizacyjnej, analizującej, które obszary i struktury OUN najszybciej wykazują zmiany związane z wiekiem; b) lateralizacyjnej, dotyczącej kwestii, czy i która z półkul starzeje się szybciej; c), specyfiki, czyli analiz czy istnieją charakterystyczne dla osób starszych cechy aktywności OUN.

W przebiegu starzenia się mózgu ujawnia się atrofia istoty szarej, w mniejszym stopniu białej, degeneracja synaptyczna, zwolnienie tempa przepływu krwi, widoczne są przemiany neurochemiczne, w tym spadek metabolizmu tlenu i glukozy czy poziomu niektórych neurotransmiterów (np. dopaminy, serotoniny) (Grachev, Apkarian 2001). Proces starzenia się mózgu ma charakter heterogeniczny (tzn. zróżnicowany indywidualnie), asynchroniczny, to znaczy nie dotyka w jednakowym stopniu wszystkich struktur OUN, oraz nieliniarny, tzn. nie można wyznaczyć prostych zależności pomiędzy wiekiem, starzeniem się mózgu i poziomem spadku funkcji psychicznych (Whalley, Deary i in. 2004). Poglądy na ten temat zmieniały się i wciąż ewoluują wraz z postępem technik diagnostycznych. Początkowo przypuszczano, że starzenie się charakteryzuje zgeneralizowany zanik neuronów kory mózgu (o około 40%) prowadzący do zmniejszenia całkowitej objętości mózgu oraz poszerzenia bruzd i komór mózgu w związku ze zwiększeniem ilości płynu mózgowo-rdzeniowego (por. Łuczywek, Kądzielawa

2005). Kolejne badania wskazywały raczej na zmiany zanikowe o charakterze lokalnym, wywołane zmianami w budowie komórek nerwowych, w tym: znaczący zanik komórek piramidowych kory czołowej, zanik komórek hipokampów (prawdopodobnie z kompensacyjnym wzrostem rozgałęzień dendrytów), zanik komórek zakrętu przyhipokampalnego (Mora, Segovia, Arco 2007; Tisserand, Visser i in. 2000; Tumei, Alavi i in. 2007). Zmiany zanikowe i obniżenie metabolizmu związane z wiekiem bardziej dotyczą kory przedczołowej i mózdzku (obserwuje się głównie zmniejszenie liczby neuronów Purkiniego) niż okolic skroniowych, ciemieniowych i potylicznych, a prawdopodobnie w najmniejszym stopniu wzgórza, gałki bladej i ciała suteczkowatych (Braver, Barch 2002; Pardo, Lee i in. 2007; Raz, Rodrigue 2006) (patrz: tabela 1).

Tabela 1. Wiek i metabolizm OUN: obszary wykazujące niski metabolizm  
(Pardo, Lee i in. 2007; Tumei, Alan i in. 2007)  
Age and metabolism CSN: areas characterized low metabolism

Okolice	Części
Czołowe	przednia część zakrętu obręczy
Skroniowe	część przyśrodkowa
Ciemieniowe	górnny zakręt ciemieniowy
Sensomotoryczne	pierwotna kora czuciowa

Rezultaty badań zestawione przez Bucknera (2004) w tabeli 2 wskazują, że neurodegeneracja ujawnia się zarówno w obrębie struktur korowych, jak i podkorowych. Obszar przedni (czołowy) wykazuje jednak szczególną wrażliwość na zmiany związane z wiekiem – nasila się proces uszkodzenia mieliny, zwiększa się liczba blaszek starczych, spada aktywność metaboliczna, zmniejsza się liczba synaps (Band, Ridderinkhof, Segalowitz 2002). Zjawisko to zostało określone jako przejaw odwrotności rozwoju mózgu (*development in reverse*), podczas którego płaty czołowe najpóźniej uzyskują dojrzałość strukturalną i funkcjonalną (Craig 2006). To tłumaczy, dlaczego wraz z wiekiem pogorszeniu ulegają funkcje poznawcze wymagające udziału okolic czołowych. Nie odnotowuje się natomiast zmniejszenia liczby neuronów w obszarze CA1 hipokampa (a jeśli występuje to zjawisko, to stanowi zapowiedź/symptom rozwoju choroby Alzheimera) (Finch 2003).

Pomimo prób formułowania ogólnych hipotez na temat specyfiki neurodegeneracji starzejącego się mózgu nie uzyskano spójnych danych, co wskazuje na znaczne różnice indywidualne wśród osób starszych. W parze ze zróżnicowaniem patologii OUN idzie wyraźne zróżnicowanie sprawności psychicznej, w tym zaskakująca niekiedy, porównywalna z osobami młodszymi, wydolność intelektualna. Istotne jest także i to, że znaczące zmiany w obrębie OUN, nawet jeśli rzutują na sprawność procesów poznawczych, nie muszą mieć znaczenia prognostycznego (Keller 2006; Tisserand, Visser i in. 2000).

Tabela 2. Wiek i objętość struktur OUN – korelacje ujemne (źródło: Buckner 2004)  
 Age and volume of areas/structures CSN – negative correlation (see: Buckner 2004)

Obszar/okolica/struktura	Korelacja
Płaty czołowe	-0,47
Płaty skroniowe	-0,27
Płaty ciemieniowe	-0,29
Jądro ogoniaste	-0,47
Skorupa	-0,44
Gałka błada	-0,14
Hipokamp	-0,31
Zakręt przyhipokampalny	-0,25
Ciało migdałowe	-0,26

Zakładano szybsze starzenie się prawej półkuli, czego dowodem są trudności starszych osób w wykonywaniu zadań niewerbalnych i wymagających strategii symultatycznych, charakteryzujących aktywność właśnie prawej półkuli (Dolcos, Rice, Cabeza 2002; Łuczywek, Kądziaława 2005). Jednak dane nie były przekonujące i przemawiały raczej za szybszym fizjologicznym starzeniem się płatów czołowych, wywołanym obniżeniem poziomu dopaminy o blisko 40%. Dowodów potwierdzających słuszność tezy dostarczają wyniki oceny różnych funkcji poznawczych osób starzejących się, w tym rezultaty wskazujące na deficyty funkcji wykonawczych (EP – *executive functions*) rozumianych jako zdolność do przyjmowania odpowiedniego nastawienia umysłowego (intencja, zamiar), planowania, inicjowania aktywności celowej oraz kontroli działania, w tym efektów (Jodzio 2008). Osoby w wieku senioralnym mają trudności w zakresie planowania, wyboru, zmiany strategii poznawczych, które negatywnie rzutują na poziom wykonania zadań angażujących funkcje pamięci, mowy i języka, motoryki, uczenia się i in. Warto wspomnieć, że mechanizm wymienionych deficytów jest dyskutowany i w kontekście struktury funkcji wykonawczych (czyli który z elementów składowych EP ulega wraz z wiekiem pogorszeniu), i w odniesieniu do perspektywy ekologicznej (życia codziennego), gdzie często obserwuje się rozbieżność pomiędzy złym wykonaniem zadań/testów oceniających EP a dobrym funkcjonowaniem w sytuacjach codziennych (Jodzio 2008).

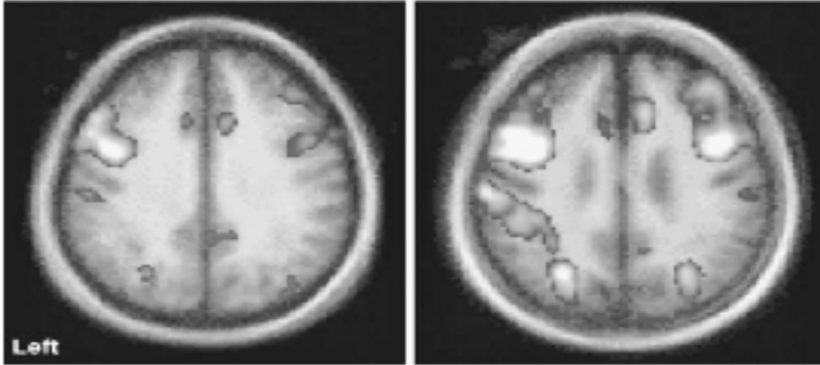
O charakterystycznych dla osób starzejących się cechach aktywności mózgu świadczą badania z użyciem funkcjonalnych technik neuroobrazowania. Wykazano, iż specyficzne dla tej grupy badanych są:

a) wykorzystywanie większej liczby struktur, większego obszaru mózgowia podczas wykonywania zadań poznawczych, które u młodszych badanych angażują mniejszy obszar/ściśle określone struktury (por. ryc. 1);

b) pozytywna korelacja pomiędzy poprawnym wykonaniem zadań a zaangażowaniem dodatkowych obszarów OUN;

c) nadaktywność jednych obszarów z towarzyszącą temu niską aktywacją innych, wyraźnie aktywnych u osób młodszych (por. ryc. 1) (Reuter-Lorenz, Lustig 2005).

d) zmniejszenie stopnia asymetrii funkcjonalnej.



Ryc. 1. Aktywność mózgu podczas wykonywania zadań językowych: po lewej – osoby młodej, po prawej – osoby w wieku 70 lat. Obraz fMRI wykazuje większą i obupółkulową aktywność obszarów przedczołowych osoby w wieku senioralnym (źródło: Buckner 2004)

Activity of brain in verbal tasks: in left – young people, in right – people at 70 age. fMRI present greater and bihemisphere activity prefrontal area at senioral age (see: Buckner 2004)

Na przykład badania Cabezy, Andersona i in. (2002) prowadzone wśród osób młodszych (wiek 20–35 r.ż.) i starszych (wiek 63–74 r.ż.) wykonujących różne zadania poznawcze z jednoczesnym monitorowaniem aktywności OUN technikami PET i fMRI wykazały zmniejszoną asymetrię obszarów przedczołowych u osób starszych (HAROLD – *Hemispheric Asymmetry Reduction In Old Adults*). Zjawisko to dyskutowano jako a) efekt przeciwdziałania związanego z wiekiem obniżania się funkcji poznawczych (hipoteza kompensacji; *compensation*) lub jako b) efekt trudności w uruchamianiu odrębnych, swoistych dla różnych form życia psychicznego mechanizmów neuronalnych (hipoteza dedyferencjacji; *dedifferentiation*). Odnotowano jednak, że redukcja asymetrii była typowa jedynie dla tych starszych osób, które na poziomie zbliżonym do młodszych wykonały zadania angażujące pamięć, uwagę i funkcje językowe. Z kolei starsi, gorzej funkcjonujący poznawczo, ujawnili wzorzec aktywności okolic przedczołowych zbliżony do wzorca młodszych badanych, czyli z zaznaczającą się przewagą prawej okolicy przedczołowej (asymetryczny, typowy dla charakteru wykonywanych zadań). Podobne wyniki – zmniejszenie asymetrii funkcjonalnej u starszych badanych – omawia Buckner (2004) i inni (Dolcos, Rice, Cabeza 2002; Reuter-Lorenz, Lustig 2005) w odniesieniu do zadań językowych. Wynik ten oznacza, że zacieranie się

asymetrii funkcjonalnej u ludzi starszych nie musi być przejawem patologii, lecz prób – jakże skutecznych – kompensacji ubytków poznawczych. Zmniejsza się co prawda elastyczność poznawcza, spontaniczność, ale istnieje możliwość bazowania na innych funkcjach poznawczych (pamięci semantycznej, wiedzy proceduralnej itp.) realizowanych przez inne obszary i pętle połączeń. Dane potwierdzające tezę uzyskano w innych badaniach, wykazując między innymi, że w trzeciej dekadzie życia systematycznie zmniejsza się koncentracja substancji neurochemicznych w obszarach przedczołowych (głównie liczby receptorów dopaminowych) i sensomotorycznych, wzrasta natomiast w obrębie wzgórza, dodatkowego pola ruchowego oraz zakrętu obręczy (por. Grachev, Apkarian 2001; Li, Lindenberger, Sikstrom 2001).

Fakty te nie wykluczają także hipotezy o zjawisku dedyferencjacji (Reuter-Lorenz 2002): aktywacja licznych obszarów mózgu może mieć charakter niespecyficzny i wynikać z niemożności uruchomienia określonych okolic specyficznych dla funkcji. Prawidłowość tę odniesiono m.in. do obszarów przedczołowych, których nadaktywacji często towarzyszy niska aktywacja przyśrodkowych części płatów skroniowych. Zaobserwowano, iż ta cecha aktywności OUN przekłada się na sposób funkcjonowania poznawczego starszych badanych: na przykład niska aktywacja ciała migdałowatego koreluje ze wzrostem przypomnień pozytywnych emocjonalnie bodźców czy wzmożeniem uwagi odnośnie do pozytywnych danych z tendencją do ignorowania negatywnych (Reuter-Lorenz, Lustig 2005).

W podsumowaniu przeglądu badań na temat asymetrii funkcjonalnej i specyfiki aktywności OUN można także podkreślić dość ważną kwestię, mianowicie ujemną (nie zaś – jak u młodszych osób i dzieci – dodatnią) korelację pomiędzy aktywnością różnych struktur OUN w tej grupie wiekowej (np. wzrost aktywacji przedniego, spadek w tylnym obszarze) oraz bardziej rozproszony charakter aktywności mózgu (Craik 2006).

#### CZYNNIKI PROTEKCYJNE I ODDZIAŁUJĄCE NEGATYWNIE A STARZENIE SIĘ OUN

Proces starzenia się mózgu jest regulowany zgodnie z programem genetycznym; udało się wyodrębnić geny warunkujące długowieczność i dobre funkcjonowanie poznawcze (Glatt, Chayavichisilp i wsp. 2007). Jednak według modelu wieloczynnikowego o pomyślnym starzeniu się decydują także czynniki środowiskowe (pierwotne/wtórne), a wśród nich przyspieszające (w tym także proces otępienny) i spowalniające go, tworzące rezerwę neurobiologiczną i poznawczą (Raz, Rodrigue 2006). Uwarunkowania genetyczne i nabyte działają na proces starzenia się OUN poprzez różnego typu interakcje, a początek ich oddziały-



wań ma swe źródła w fazie prenatalnej, perinatalnej, wczesnych stadiach postnatalnych i późniejszych fazach rozwoju, stąd ich wpływ negatywny czy pozytywny trudno rozpatrywać w izolacji i tylko w odniesieniu do późnych faz życia (Bidzan 2005; Raz, Rodrigue 2006). Akcentuje się plastyczność starzejącego się mózgu, która jest odpowiedzialna za obserwowany niekiedy brak zgodności pomiędzy obecnością wyraźnej (nawet niewspółmiernej do wieku) patologii OUN a niewielkimi trudnościami poznawczymi (Keller 2006). Plastyczność ta obejmuje aspekty a) neuronalne, umożliwiające adaptację do środowiska, uczenie się i b) poznawcze, wśród których Stern (2003, za: Whalley, Deary i in. 2004; por. także Craik 2006) wyodrębnia komponenty takie jak: poziom edukacji, aktywność podejmowana w czasie wolnym, rodzaj pracy zawodowej, zdolności do wykorzystywania posiadanej wiedzy, manipulowania nią.

Wśród charakterystyk plastyczności mózgowej starzejącego się mózgu największą uwagę przyciąga neurogeneza cechująca się zdolnością do powstawania nowych komórek nerwowych w warstwie podziarnistej zakrętu zębatego formacji hipokampa i migrujących następnie do warstwy ziarnistej formacji hipokampa i opuszki węchowej (Klempin, Kempermann 2007). Prawdopodobnie neurogeneza u osób dorosłych ulega wzmożeniu w sytuacji powstawania dysfunkcji OUN (Sacharczuk 2005). Opisane w dalszej części tekstu czynniki mogą pozytywnie lub negatywnie oddziaływać na ten proces, zaś w efekcie można będzie obserwować fizjologiczne lub patologiczne starzenie się mózgu.

Zarysowane stanowisko ma wydźwięk pozytywny, gdyż wskazuje drogi i środki pozabiologicznego modyfikowania jakości starzenia się. Mniej optymistyczne stanowiska zakładają, że procesy normalnego i patologicznego starzenia się mózgu są naturalnym elementem zjawisk rozwojowych – i właśnie plastyczność mózgu (ściślej – neurogeneza), zbędna ze względu na brak nowych celów rozwojowych i wykonanie większości zadań życiowych (zakończenie reprodukcji, brak konieczności adaptacji), staje się przyczyną schorzeń otępiennych (Magalhaes, Sandberg 2005).

Wśród zmiennych istotnie modyfikujących proces starzenia się OUN wymieniane są:

1. Bogate, stymulujące środowisko zewnętrzne i wewnętrzne (Mora, Segovia, Arco 2007). Większość danych potwierdza protekcyjny charakter edukacji, ale waga tego czynnika jest tym większa, im bardziej dotyczy to wczesnych faz życia. Innymi słowy, nauka i aktywność intelektualna, prowadzone już od okresu dzieciństwa, mają bardziej pozytywny wpływ niż aktywność podejmowana dopiero w okresie dorosłości czy później. Wykazano także, że edukacja wzmacnia inteligencję skryzalizowaną, stanowiącą źródło dobrej adaptacji do następujących z wiekiem trudnych wydarzeń, nie wpływa natomiast na płynną (Milgram, Siwak-Tapp i in. 2006). Jednak inni badacze przyznają, że poziom zdolności po-

znawczych u osób starzejących się jest w niewielkim stopniu zdeterminowany poziomem uzyskanym w okresie dzieciństwa (w ok. 50%), gdyż w grę wchodzi czynniki, które ujawniają się w kolejnych latach życia (Whalley, Deary i in. 2004). Podobnie dyskutowana jest rola wykształcenia i statusu zawodowego jako czynników tworzących rezerwę poznawczą, chociaż wykazano, iż niski poziom edukacji jest czynnikiem ryzyka otępienia typu Alzheimer'a (por. także Bolewska 2008). Relacje pomiędzy kierunkiem starzenia się mózgu a czynnikami środowiskowymi mają raczej charakter pośredni; chodzi tu o stymulację ruchową i poznawczą, zapewnienie warunków do prawidłowego rozwoju somatycznego, zapobieganie i leczenie schorzeń somatycznych, neurologicznych itd.

2. Stres życiowy, rozumiany jako negatywne doświadczenia, zwłaszcza przewlekłe, prowadzący do nadmiernego wydzielania glukokortykosteroidów i, w efekcie, do nasilenia zmian neurodegeneracyjnych w obrębie formacji hipokampa (McEven, de Leon i wsp. 1999; Miller, O'Callaghan 2003). Utrzymujący się przez kilka lat zbyt wysoki poziom kortyzolu (np. w przewlekłym stresie) o 14% redukuje objętość hipokampa, szczególnie uszkadzając warstwę CA3. Zależność pomiędzy neurodegeneracją hipokampa, wiekiem a poziomem hormonów sterydowych nie jest jednak jasna, gdyż zaobserwowano, że wraz z wiekiem, niezależnie od poziomu stresu, nasila się poziom glukokortykoidów (Miller, O'Callaghan 2003). Ponadto neurodegeneracja hipokampa rozpoczyna się już w okresie wczesnej dorosłości, obejmując od 0,3% do 2,1% ubytku neuronów rocznie (*ibid.*). Wiek senioralny jest także czynnikiem ryzyka depresji, lecz zależność pomiędzy tymi dwoma zjawiskami jest złożona. Przypuszcza się, że zmniejszenie objętości hipokampów staje się przyczyną obniżenia nastroju, ale jednocześnie obniżenie nastroju prowadzi do spowolnienia naturalnego przebiegu neurogenezy (Klempin, Kempermann 2007). Smith (2003) zwraca uwagę na fakt, iż, paradoksalnie, u osób po 85 roku życia notuje się większe poczucie stresu niż u młodszych, a to ze względu na kumulację różnorodnych negatywnych doświadczeń (obecnych przewlekłych chorób somatycznych, zaburzeń funkcjonalnych, np. pogorszenia wzroku i słuchu, trudności poznawczych, oraz doświadczeń z przeszłości), co zmniejsza zdolność tych osób do zauważania pozytywnych stron życia, nasila depresję i stanowi czynnik ryzyka rozwoju otępienia.

3. Aktywność podejmowana w czasie wolnym, wysiłek fizyczny i poznawczy są traktowane jako czynniki wzmagające proces neurogenezy (Klempin, Kempermann 2007; Raz, Rodrigue 2006). Z danych wynika, że u starszych osób aktywnych na co dzień (słuchanie radia, oglądanie TV, dyskusje) proces otępienny rozwijał się później niż u osób aktywnych głównie ruchowo (Milgram, Siwak-Tapp i wsp. 2006).

4. Ogólny stan somatyczny, w tym układu krążenia (negatywny wpływ nadciśnienia), układu hormonalnego, odpornościowego, metabolizm (z negatywnym



wpływem cukrzycy i otyłości) oddziałujący na mikrośrodowisko mózgu (Raz, Rodrigue 2006). Czynniki sprzyjające pojawieniu się demencji są głównie przebyte schorzenia psychiatryczne i neurologiczne (zaburzenia krążenia mózgowego, urazy głowy, neuroinfekcje) i schorzenia somatyczne (nefropatie).

5. Płeć, w tym zależności pomiędzy poziomem hormonów płciowych, wiekiem i funkcjami poznawczymi. Estrogenom przypisywana jest rola neuroprotekcyjna. Pomimo że dane dotyczące relacji pomiędzy poziomem hormonów płciowych u starszych kobiet i mężczyzn a funkcjonowaniem poznawczym nie są spójne, to większość rezultatów wykazuje, że wraz ze spadkiem poziomu estradiolu u kobiet w okresie postmenopauzalnym nasilają się dysfunkcje poznawcze (obniżeniu ulega zwłaszcza funkcja pamięci werbalnej); jest to efekt zmniejszenia receptorów  $\alpha$  i  $\beta$  dla estrogenu, znajdujących się w hipokampie (Silva, Mor, Naftolin 2001). Zdaniem innych, większy ubytek neuronów hipokampa dotyczy mężczyzn (Miller, O'Callaghan 2003), ale mechanizmy neurodegeneracji u kobiet czy mężczyzn mogą być odmienne. Wolf i Kirchbaum (2002) wykazali, że u starszych kobiet (M wieku=68 lat) wyższe poziomy estradiolu oraz testosteronu wpływają pozytywnie na pamięć werbalną oraz zmniejszają podatność na interferencję, natomiast podwyższony poziom testosteronu u mężczyzn (M wieku=69 lat) negatywnie oddziałuje na sprawność pamięci werbalnej i funkcje wzrokowo-przestrzenne. W związku z tymi danymi można przypuszczać, że relacje pomiędzy poziomem hormonów płciowych a procesami poznawczymi cechujące młodszych są także charakterystyczne dla osób starszych. Zagadnienie zależności pomiędzy płcią a kierunkiem starzenia się należy także rozważać w perspektywie odmiennych zdolności adaptacyjnych, zainteresowań, sprawności poznawczych uwarunkowanych różnym stopniem asymetrii półkulowej. Większość danych wskazuje jednak, że wczesne zmiany OUN spowodowane starzeniem się i tempo ich narastania są bardziej typowe dla mężczyzn niż kobiet; różna jest także lokalizacja tych zmian – obszarów czołowych u mężczyzn, ciemieniowych u kobiet (por. Kołodziejczyk 2007). Z kolei dane z badań populacyjnych w Japonii wykazały, że większa śmiertelność, częstsza niepełnosprawność i zależność od innych dotyczy przede wszystkim kobiet, a jest to efekt interakcji kilku czynników (użytki, głównie palenie, ograniczenia funkcjonalne, zaburzenia poznawcze) (Liang, Bennett i in. 2003).

6. Warunki życiowe, w tym ekspozycja na niekorzystne czynniki egzogenne (słabe warunki ekonomiczne prowadzące do niedożywienia), powodująca zaburzenia metabolizmu rozwijającej się tkanki mózgowej we wczesnych fazach rozwoju (Bidzan 2005). Następujące na dalszych etapach życia nawarstwianie się niekorzystnych aspektów rozwoju psychosomatycznego skutkuje złym stanem zdrowia, wrażliwością OUN na czynniki patogenne/niewspółmierną do wieku patologią mózgową, rozwojem otępienia.

7. Rodzaj relacji z innymi ludźmi, w tym poczucie wsparcia, obecność innych ludzi, poglądy dotyczące starości. Na szczególną uwagę zasługują tu badania odnoszące się do wiedzy o sobie samych, wskazujące, że znaczący wpływ na funkcjonowanie osób w starszym wieku mają stereotypy społeczne i osobiste. Osłabienie i zmiany jakościowe w zakresie procesów poznawczych powodują skupianie się na nich, analizowanie, co w zestawieniu z poglądami na temat starzenia się może nieuchronnie prowadzić do potwierdzania własnej słabości poznawczej (Cipolli, Neri i in. 1996). Koncentracja na trudnościach wraz z obniżeniem nastroju nasilają tendencję do izolowania się, ekspozowania bezradności, a w konsekwencji prowadzą do zmniejszenia otrzymywanej stymulacji społecznej i fizycznej (Cromwell 1998).

8. Styl życia, dieta – zwłaszcza niskokaloryczna, uważana za czynnik protekcyjny, negatywny wpływ używek.

Bezsporna jest złożoność czynników warunkujących proces starzenia się biologicznego, w tym starzenia się mózgu, a jednocześnie niezwykle trudno ustalić kierunek i efekt tego procesu. Większość danych pochodzi z badań z udziałem zwierząt, a kontrola wielu zmiennych odnoszących się do ludzi (somatycznych, klinicznych, psychologicznych, społecznych) jest niezwykle trudna.

#### GRANICE STARZENIA SIĘ FIZJOLOGICZNEGO I PATOLOGICZNEGO

Skoro zmiany zanikowe, zmniejszenie metabolizmu glukozy i poziomu neurotransmiterów są naturalną cechą starzejącego się mózgu, to zasadne staje się pytanie o granice oddzielające procesy rozwojowe, fizjologiczne i procesy patologiczne.

Proponowane są dwa sposoby wyjaśnienia: a) koncepcja jednoczynnikowa, zgodnie z którą otępienie jest efektem tego samego, lecz bardziej nasilonego procesu neurodegeneracji OUN odpowiadającego za obniżanie możliwości poznawczych w procesie prawidłowego starzenia się oraz b) teza o uwarunkowaniach wieloczynnikowych, zakładająca, że niezależnie od siebie działające procesy patogenezy jednocześnie uruchamiają kaskadę zmian związanych z wiekiem (Buckner 2004). Zatem wyniki badań wskazują na podobieństwa i różnice między tymi dwoma typami starzenia się mózgu, z podkreśleniem ilościowego charakteru tych różnic. Jak wspomniano powyżej, typową cechą starzejącego się mózgu jest pojawianie się zmian w obrębie przednich obszarów oraz przyśrodkowych części płatów skroniowych. Nie muszą one jednak współwystępować lub tak samo negatywnie rzutować na funkcjonowanie poznawcze. Zdaniem Pardo i współpracowników (2007), dopiero jednoczesna patologia tych obszarów staje się przyczyną słabych możliwości kompensacyjnych problemów poznawczych. Nie jest

możliwe uruchomienie zasobów pamięci, co pozwalałoby na dobre funkcjonowanie w sytuacjach stereotypowych, i nie jest możliwa krytyczna ocena zachowania, zmiana nastawienia, strategii, doprowadzenie czynności do końca, a w konsekwencji – adaptacja do zmiennych warunków wewnętrznych i zewnętrznych. Hipotezę tę wspierają dane z badań neuroobrazowania, wykazujące, że zmiany patologiczne, lecz o mniejszym zakresie, obecne są także w mózgach starszych osób bez zaburzeń zachowania. Podkreśla się także różnice w zakresie aktywności różnych obszarów mózgu seniorów starzejących się pomyślnie i patologicznie; dodatkowo występujący hipometabolizm tylnej części zakrętu obręczy i okolic ciemieniowych cechuje osoby z dyskretnymi zaburzeniami zachowania, które następnie zostaną zdiagnozowane jako AD (*ibid.*). Podobnie o granicy między starzeniem się patologicznym i fizjologicznym wypowiadają się inni autorzy; o tym, jaki charakter przyjmie proces starzenia się, zadecyduje nie tylko „zawartość” rezerwy mózgowej, ale przede wszystkim tempo pojawiania się procesów patologicznych (Whalley, Deary i in. 2004). Być może, jeśli proces neurodegeneracji przebiega powoli i stopniowo, to proces neurogenezy nie może być inicjowany; pojawia się on przede wszystkim w odpowiedzi na zsynchronizowaną śmierć wielu komórek (Sacharczuk 2005).

Na tle dyskusji o tym, gdzie przebiega granica pomiędzy dwoma rodzajami starzenia się, pojawia się problem „pomyślnego starzenia się” (*successful aging*), czyli wolnego od wpływu chorób związanych z wiekiem. Sposób rozumienia terminu zmieniał się wraz z postępem wiedzy o różnych aspektach starzenia się. Początkowo przyjmowano, iż jest to zdolność osób starszych do uwalniania się od aktywnego życia i przygotowywania do śmierci (por. Ouwehand, Ridder, Bensing 2007). Obecnie termin odnoszony jest do tych starszych ludzi, którzy w swych dokonaniach dążą do pozytywnej równowagi między stratami a zyskami. Gałkowski (2008) definiuje to zjawisko – „rezyliencję” – jako „zdolność do odzyskiwania osłabionych lub utraconych zdolności niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania i przystosowania mimo doświadczonych wcześniej szkodliwych wpływów” (s. 14). Jednak pomyślnie starzenie się oznacza nie tylko podejmowanie prób radzenia sobie z obniżaniem się sprawności psychofizycznej, ale przede wszystkim kontynuowanie rozwoju w różnorodnych kierunkach. Starzenie się pomyślnie to nie tylko starzenie się bez wyraźnej patologii zachowania (fizjologiczne) – to głównie rozwój i samodoskonalenie, poczucie zadowolenia z przeszłego i obecnego życia.

Badania prowadzone w grupach osób w 60–90 r.ż. pozwoliły wyodrębnić spektrum cech wskazujących na uzyskanie satysfakcji ze starzenia się i z życia (Fisher, Specht 1999; Gergen, Gergen 2001/2002). Poczucie satysfakcji zależy od: istnienia źródeł wsparcia (rodzina, przyjaciele, partnerzy, lekarze); dobrego samopoczucia fizycznego (optymalnego dla wieku); dobrego stanu psychiczne-

go (zadowolenie, optymizm); zaangażowania w aktywność (psychiczną, fizyczną). Ankietowani podkreślali, że za ważne uznają: znalezienie celu życia; interakcje z innymi; rozwój osobisty; samoakceptację; autonomię – poczucie niezależności; zdrowie; odpowiednie otoczenie (dostępność do usług medycznych i socjalnych, rozrywek, religii itp.). Zdaniem osób badanych, o satysfakcjonującym życiu w starszym wieku decyduje także „twórcze życie”, rozumiane jako podejmowanie nowej aktywności, wrażliwość, zdolność do dyskusji. Wydaje się zatem, że starzenie się fizjologiczne i pomyślnie nie są synonimami.

#### PODSUMOWANIE

A. Starzenie się to kolejna faza w rozwoju człowieka, obfitująca w nowe wyzwania. O jakości starzenia się decyduje mechanizm sprzężeń zwrotnych czynników biologicznych i społecznych. Złożoność tych mechanizmów powoduje, że starzenie się w ujęciu neurobiologii należy rozpatrywać jako kontinuum sprawności psychofizycznych.

B. Kierunek starzenia się jest determinowany sprawnością mechanizmów neurogenezy. Ale o tym, jak sprawny będzie ten mechanizm i jaki charakter będzie miał proces starzenia się poznawczego, decydują różnorodne czynniki oddziałujące na człowieka już we wczesnych fazach rozwoju. Dobre warunki socjoekonomiczne umożliwiające dobry start w życie (w odniesieniu do edukacji, stanu zdrowia i innych) procentują w przyszłości inwestowaniem w aktywność psychiczną i fizyczną, dbałością o zdrowie, skutecznymi sposobami radzenia sobie ze stresem, umiejętnością rozwiązywania licznych problemów życia codziennego. Być może, czynniki te w odmienny sposób ukierunkowują starzenie się kobiet i mężczyzn. Nie bez znaczenia może być kontekst kulturowy, społeczny czy polityczny.

C. Faza starości może obejmować nawet 30 i więcej lat życia człowieka. Większość badań dotyczy osób w wieku powyżej 60 r.ż. (*young-old*), co nie uprawnia do wypowiedziania się o neurobiologii starzenia się osób w wieku 90 lat (*oldest-old*). Należy jednak spodziewać się znaczących różnic także w zakresie możliwości korzystania z rezerw mózgowych. Podstawowy jednak problem dotyczy tego, kiedy zaczyna się proces starzenia się mózgu – czy jest on wyznaczony określonym wiekiem biologicznym, czy też rozpoczyna się już w trakcie jego różnicowania strukturalnego i funkcjonalnego, a więc we wczesnych fazach rozwoju. Większość danych dotyczących czynników protekcyjnych i negatywnie oddziałujących na proces starzenia się pochodzi z badań z udziałem zwierząt, co w pewnym stopniu uniemożliwia ich generalizację na populację ludzi.

## BIBLIOGRAFIA

- Band G., Ridderinkhof K.R., Segalowitz S. (2002). *Explaining neurocognitive aging: is one factor enough?*, „Brain and Cognition”, 49: 259–267.
- Bidzan L. (2005). *Zaburzenia funkcji poznawczych – współczesne możliwości terapeutyczne*. W: K. Jodzio (red.). *Neuralny świat umysłu* (s. 167–190). Kraków: Oficyna Wydawnicza Impuls.
- Bolewska A. (2008). *Rola czynników psychospołecznych w rehabilitacji neuropsychologicznej*. W: E. Łojek, A. Bolewska (red.). *Wybrane zagadnienia rehabilitacji neuropsychologicznej* (s. 26–55). Warszawa: Wydawnictwo Naukowe Scholar.
- Braver T., Barch D. (2002). *A theory of cognitive control, aging cognition, and neuromodulation*. „Neuroscience and Biobehavioral Reviews”, 26: 809–817.
- Buckner R. (2004). *Memory and executive function in aging and AD: multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate*. „Neuron”, 44: 195–208.
- Cabeza R., Anderson N., Locantare J., McIntosh A. (2002). *Aging gracefully: compensatory brain activity in high – performing older adults*. „NeuroImage”, 17: 1384–1402.
- Cipolli C., Neri M., De Vreese L. P., Pinelli M., Rubichi S., Lalla M. (1996). *The influence of depression on memory and metamemory in the elderly*. „Archives of Gerontology and Geriatrics”, 23: 111–127.
- Craik F. (2006). *Brain-behaviour relations across the lifespan: a commentary*. „Neuroscience and Biobehavioral Reviews”, 30: 885–892.
- Cromwell S. (1998). *Development and Testing the elder concern about memory scale*. „Archives of Psychiatric Nursing”, XII: 148–153.
- Dolcos F., Rice H., Cabeza R. (2002). *Hemispheric asymmetry and aging: right hemisphere decline or asymmetry reduction*. „Neuroscience and Biobehavioral Reviews”, 26: 819– 825.
- Finch C. (2003). *Neurons, glia, and plasticity in normal brain aging*. „Neurobiology of Aging”, 24: 123–127.
- Gałkowski T. (2008). *O potrzebie wspólnego języka w psychopatologii rozwojowej i rehabilitacji*. W: E. Łojek, A. Bolewska (red.). *Wybrane zagadnienia rehabilitacji neuropsychologicznej* (s. 9–25). Warszawa: Wydawnictwo Naukowe Scholar.
- Gergen M., Gergen K. (2001/2002). *Positive aging: new images for a new age*. „Ageing International”, 27, 1: 3–23.
- Glatt S., Chayavichisilp P., Depp C., Schork N., Jeste D. (2007). *Successful Aging: from phenotype to genotype*. „Biol Psychiatry”, 62: 282–293.
- Grachev J., Apkarian V. (2001). *Chemical network of the living human brain. Evidence of reorganization with aging*. „Cognitive Brain Research”, 11: 185–197.
- Jodzio K. (2008). *Neuropsychologia intencjonalnego działania. Koncepcje funkcji wykonawczych*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe Scholar.
- Keller J. (2006). *Age-related neuropathology, cognitive decline, and Alzheimer’s disease*. „Ageing Research Review”, 5: 1–13.
- Klempin F., Kempermann G. (2007). *Adult hippocampal neurogenesis and aging*. „European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience”, 257: 271–280.
- Kołodziejczyk I. (2007). *Neuropsychologia starzenia się poznawczego*. „Kosmos”, 56, 1–2: 49–62.
- Li S., Lindenberger U., Sikstrom S. (2001). *Aging cognition: from neuromodulation to representation*. „Trends in Cognitive Science”, 5, 11: 479–486.
- Liang J., Bennett J., Sugisawa H., Kobayashi E., Fukaya T. (2003). *Gender differences in old age mortality. Roles of health behavior and baseline health status*. „Journal of Clinical Epidemiology”, 56: 572–582.
- Łuczywek E., Kądzielawa D. (2005). *Funkcjonowanie poznawcze polskich stulatków z perspektywy neuropsychologii klinicznej*. W: K. Jodzio (red.). *Neuralny świat umysłu* (s. 145–166). Kraków: Oficyna Wydawnicza Impuls.

- Magalhaes J. P., Sandberg A. (2005). *Cognitive aging as an extension of brain development: a model linking learning, brain plasticity, and neurodegeneration*. „Mechanisms of Ageing and Development”, 126: 1026–1033.
- Mc Ewen B., De Leon M., Lupien S., Meaney M. (1999). *Corticosteroids, the aging brain and cognition*. „Tem” 10, 3: 91–96.
- Milgram N., Siwak-Tapp Ch., Arango J., Head E. (2006). *Neuroprotective effects of cognitive enrichment*. „Ageing Research Reviews”, 5: 354–369.
- Miller D. B., O’Callaghan J. P. (2003). *Aging, stress and the hippocampus*. „Ageing Research Reviews”, 4: 123–140.
- Mora F., Segovia G., Arco A. (2007). *Aging, plasticity and environmental enrichment: structural changes and neurotransmitter dynamics in several areas of the brain*. „Brain Research Review”, 55: 78–88.
- Ouwehand C., Ridder D. J., Bensing J. (2007). *A review of successful aging models: proposing proactive coping as an important additional strategy*. „Clinical Psychology Review”, 27: 873–884.
- Pardo J., Lee J., Sheik S., Suverus-Johnson Ch., Shah H., Munch K., Carlis J., Lewis S., Kuskowski M., Dysken M. (2007). *Where the brain grows old: decline in anterior cingulate and medial pre-frontal function with normal aging*. „NeuroImage”, 35: 1231–1237.
- Raz N., Rodrigue K. (2006). *Differential aging of the brain: patterns, cognitive correlates and modifiers*. „Neuroscience and Biobehavioral Reviews”, 30: 730–748.
- Reuter-Lorenz P. (2002). *New visions of the aging mind and brain*. „Trends in Cognitive Science”, 69: 394–400.
- Reuter-Lorenz P., Lustig C. (2005). *Brain aging: reorganizing discoveries about the aging mind*. „Current Opinion in Neurobiology”, 15: 245–251.
- Sacharczuk M. (2005). *Neurogeneza wieku dorosłego*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
- Silva I., Mor G., Naftolin F. (2001). *Estrogen and the aging brain*. „Maturitas”, 38: 95–101.
- Smith J. (2003). *Stress and aging: theoretical and empirical challenges for interdisciplinary research*. „Neurobiology and Aging”, 24: 877–880.
- Tisserand D. J., Visser P. J., Boxtel M. P. J., Jolles J. (2000). *The relation between global and limbic brain volumes on MRI and cognitive performance in healthy individuals across the age range*. „Neurobiology of Aging”, 21: 569–576.
- Tumeh P., Alavi A., Houseni M., Greenfield A., Chryssikos T., Newberg A., Torigina D., Moonis G. (2007). *Structural and functional imaging correlates for age-related changes in the brain*. „Seminars in nuclear medicine”, 69–87.
- Whalley L. J., Deary L. J., Appleton C. L., Starr J. M. (2004). *Cognitive reserve and the neurobiology of cognitive aging*. „Ageing Research Reviews”, 3: 369–382.
- Wolf K., Kirchbaum R. (2002). *Endogenous estradiol and testosterone levels are associated with cognitive performance in older women and men*. „Hormones and Behaviour”, 41: 259–266.

## SUMMARY

Human ageing characterizes neurodegenerative CNS processes which lead to changing in the fields of physical processes typical of the aging (physiological aging) or come into effect inappropriately quick loss of cognitive and social abilities (dementia).

This article discusses specificity of CNS changing aging people, protective and negative factors. Hypotheses concerning limit between pathological and physical aging of brain are also discussing.

Key words: Ageing, neurodegeneration CNS, neurogenesis.