

W jaki sposób nauka wyjaśnia związane z wiekiem zmiany procesów poznawczych: przesłanki wczesnego rozpoznawania otępienia

Gary J. Kennedy, MD

W zaproponowanych niedawno kryteriach rozpoznania choroby Alzheimera i przedklinicznej fazy otępienia zostały uwzględnione potencjalne biomarkery tych chorób. Chociaż etiologia otępienia pozostaje nadal niepewna, mechanizm związany z odkładaniem się beta-amyloidu i hiperfosforylacją białek tau wydaje się nie budzić wątpliwości. Lepsze zrozumienie zmian dotyczących funkcji poznawczych, które zachodzą z wiekiem, a nie są związane z otępieniem, wydaje się ważne zarówno w opisaniu procesu naturalnego starzenia, jak również w opracowaniu interwencji zmierzających do zahamowania narastania zaburzeń pamięci. Potrzeba osiągnięcia tego celu będzie aktualna nawet wtedy, gdy proponowane biomarkery okażą się ważnymi czynnikami ryzyka otępienia.

Wprowadzenie

W zaproponowanym piątym wydaniu DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, klasyfikacja zaburzeń psychicznych* Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego - APA)^{1,2} oraz w opracowaniach przygotowanych przez grupy robocze powołane przez National Institute on Aging i Alzheimer's Association znalazły się wstępne kryteria rozpoznania choroby Alzheimera w fazie klinicznej i przedklinicznej.^{3,5} Według tych kryteriów biomarkery związane z amyloidem i białkiem tau mikrotubul mogą już wkrótce stać się jednym z elementów procesu diagnostycznego. Atrakcyjność biomarkerów otępienia polega na możliwości wykrywania procesu chorobowego przed wystąpieniem zauważalnego pogorszenia funkcji poznawczych i zmian anatomicznych. Zaletą markerów otępienia, oprócz ich pojawiania się przed objawami klinicznymi, jest, w porównaniu do oceny funkcji poznawczych, mniejsza zmienność związana z wykształceniem, zawodem lub wrodzoną inteligencją. Zwolennicy biomarkerów zakładają, że amyloid jest zjawiskiem sygnałowym w chorobie Alzheimera. Obecność złogów amyloidu i hiperfosforylacja białek tau to zjawiska jednoznacznie związane z chorobą Alzheimera, jednak nadal nie wiadomo, jaki dystans dzieli je od rzeczywistości patofizjologii tej choroby.

Septyczny stosunek niektórych badaczy do biomarkerów wynika z niepewności co do podstaw patofizjologicznych choroby Alzheimera.⁶ Z drugiej strony, wdrażanie inter-

wencji terapeutycznych w czasie, gdy zanik synaptyczny i śmierć komórek doprowadzają do zaburzeń poznawczych, może nastąpić zbyt późno, by mogły one przynieść skutki. Tymczasem do zakończenia badań interwencyjnych, których celem jest weryfikacja hipotezy amyloidowej, a prowadzonych z udziałem chorych wyselekcjonowanych na podstawie tych kryteriów, potrzeba jeszcze 10 lat. Nawet jeśli uda się zahamować odkładanie się amyloidu w mózgu, a nawet zmniejszyć istniejące złogi, do udowodnienia skuteczności leczenia potrzebne są wyniki badań wskazujące na zahamowanie progresji lub zmniejszenie zaburzeń poznawczych. Dlatego do udoskonalenia kryteriów rozpoznawania otępienia w fazie przedklinicznej decydujące staje się zwrócenie uwagi na udoskonalenie charakterystyki zmian zachodzących z wiekiem w procesach poznawczych. Badania dotyczące pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych prowadzone w ramach Research Domain Criteria z inicjatywy National Institute of Mental Health^{7,8} mogą przynieść dalszy postęp w zakresie metod oceny procesów poznawczych i obwodów neuronalnych wrażliwych na najwcześniejsze zmiany patologiczne w chorobie Alzheimera.

Procesy poznawcze a wiek

Konstrukty poznawcze oznaczają schematy procesów myślowych, które mogą być użyteczne pod względem naukowym i klinicznym, ponieważ są odzwierciedleniem

rzeczywistości stworzonym na podstawie doświadczenia i rozważań teoretycznych. Metody obrazowania czynnościowego pokazały zachodzące z wiekiem zmiany, które mogą odpowiadać konstruktom teoretycznym. Nie było to jednak jednolite zjawisko, dające się podporządkować prostej teorii zmian procesów poznawczych związanych z wiekiem. Myślenie o konstruktach teoretycznych i ich zmianach na lepsze lub gorsze pojawiających się wraz z wiekiem może mieć znaczenie kliniczne, kiedy odpowiednie leki trafiają faktycznie do leczenia otępienia. Główne konstrukty, które zostały ostatnio podsumowane w artykule Reuter-Lorenza i Parka,⁹ wyróżniono w dalszej części tekstu pogrubioną czcionką, a następnie opisano.

Pamięć operacyjna (robocza) jest jednym z elementów składowych procesów poznawczych odpowiedzialnym za przechowywanie informacji dostępnych do natychmiastowego użycia. Jest ona przedmiotem intensywnego zainteresowania badaczy i klinicystów zajmujących się na co dzień chorymi z otępieniem. Testy przesiewowe pamięci opierają się zazwyczaj właśnie na pamięci operacyjnej. Zadaniem badanych jest najczęściej zapamiętanie, zachowanie (nauczenie się) i odtworzenie (przypomnienie sobie) nowych informacji, jak na przykład lista słów lub zbiór obrazków. Starsi dorośli wykonują tego typu zadania równie dobrze jak młodzi dorośli, pod warunkiem że liczba pozycji do zapamiętania nie przekracza czterech oraz nie

Dr Kennedy, professor, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Albert Einstein College of Medicine; director, Division of Geriatric Psychiatry, Montefiore Medical Center, Bronx, New York.

Autor nie zgłasza żadnych powodów konfliktu interesów zależności finansowych ani powiązań z organizacjami komercyjnymi.

Adres do korespondencji: Gary J. Kennedy, MD, Director, Division of Geriatric Psychiatry, MMC, 111 East 210th St, Klau One, Bronx, NY 10467, Stany Zjednoczone; e-mail: gikennedy@msn.com.

oczekuje się wykorzystania funkcji wykonawczych (np. do ochrony przed interferencją, przy wykonywaniu zadania zmiany kolejności lub odświeżenia listy). Zatem kiedy starsze osoby są proszone o wybranie słów, których nauczyły się ostatnio z szerszej listy wyrazów, lub zmianę kategorii wyrazów, ich pamięć operacyjna może być przeciążona. W przeciwieństwie do pamięci skonsolidowanej, która wydaje się mieć ścisłą lokalizację anatomiczną, pamięć operacyjna jest zależna od wielkości zadania i podatna na przeciążenie. Zarówno starsi dorośli, jak i młodzi, aby poradzić sobie z zadaniami zwiększającymi obciążenie pamięci, angażują w nie pewne regiony kory przedczołowej. U osób starszych kora przedczołowa ulega dość szybko przeciążeniu, a aktywacja prefrontalna zmniejsza się, co sugeruje, że cały układ osiągnął granicę swoich możliwości.

Deficyty kontroli hamowania (interferencji) pojawiają się wówczas, gdy starszy dorosły ma wykonać zadanie pamięciowe, w którym prezentowane są również dystraktory. W porównaniu do młodszych dorosłych osoby starsze są w mniejszym stopniu zdolne do zignorowania, wyeliminowania lub usunięcia bodźców niezwiązanych z zadaniem. Kiedy badani otrzymują instrukcje zapamiętania listy słów lub obrazów, a następnie są proszeni o wykonanie zadania, które powinni zignorować, u starszych dorosłych aktywacja mózgu podczas drugiej części zadania jest większa niż u młodych dorosłych. Kiedy starsze osoby są proszone o wymienianie słów zaczynających się na literę „s”, a następnie słów zaczynających się na literę „a”, częściej niż osobom młodszym zdarza się im wtrącanie do listy słów na „a” słów na literę „s”. Narastające pogorszenie kontroli hamowania związanego ze strukturami kory przedczołowej powoduje więc zaburzenia dotyczące początkowej fazy przetwarzania informacji oraz dalsze ograniczenia pojemności i efektywności pamięci operacyjnej.

Zmniejszenie szybkości przetwarzania informacji jest jak dotąd najbardziej akceptowalnym wyjaśnieniem narastania zaburzeń funkcji poznawczych u osób w starszym wieku. Za taki stan odpowiadają najprawdopodobniej zmiany struktury oraz integralności istoty białej. Uważa się, że wiek i choroby układu krążenia „naruszają izolację” obwodów neuronalnych. Te uszkodzenia nie są jednak jednolite. Niektóre obwody neuronalne i procesy poznawcze wydają się zachowane w lepszym stanie, co umożliwia przejście zadań tych, które zostały bardziej uszkodzone. Dlatego zwolnione przetwarzanie informacji nie wydaje się wystarczającym wytłumaczeniem postępujących z wiekiem zaburzeń poznawczych.

Zaburzenia pamięci długotrwałej są przypisywane wielu różnym zmianom za-

chodzącym z wiekiem, a dotyczącym zarówno struktur mózgu, jak i funkcji poznawczych. Starsi dorośli zazwyczaj mniej efektywnie zapamiętują nowe informacje w testach pamięciowych. Kiedy jednak otrzymają wskazówki kontekstowe albo związane z kategorią, wówczas lepiej wykonują zadanie pamięciowe. Testy pamięci epizodycznej są również czułe na utratę objętości i niedostateczną aktywację struktur hipokampa i rejonów parahipokampalnych, które ulegają uszkodzeniom w chorobie Alzheimera. Pamięć utajona, automatyczna lub proceduralna, to procesy zachodzące niezależnie od naszej świadomości, związane z wcześniej wyuczonym materiałem, który może być wykorzystany w sposób automatyczny w danym zadaniu. Ten rodzaj przypominania wcześniej wyuczonych informacji jest relatywnie zaoszczędzony u starszych osób, szczególnie jeśli dotyczy np. przetwarzania semantycznego, związanego rejonami kory przedczołowej zlokalizowanymi w obrębie dolnej części lewego płata czołowego.

Konstrukty dotyczące struktur mózgu i obwodów neuronalnych oparte na badaniach neuroobrazowych

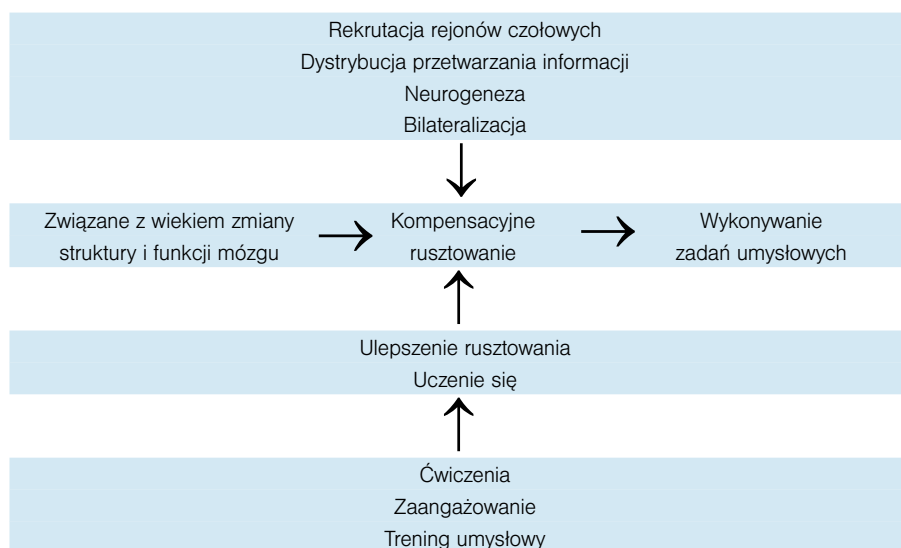
Obrazowanie czynnościowe z wykorzystaniem technik pozytronowej tomografii emisyjnej i czynnościowego rezonansu magnetycznego przyniosło nowe informacje na temat regionalnych różnic w starzejącym się

mózgu. Na przykład wykonywanie danego zadania przez starszych dorosłych, wiąże się ze znacznie szerszą niż u młodych dorosłych aktywacją struktur mózgu. Dominacja półkulowa – lewostronna dla zadań werbalnych i prawostronna dla przestrzennych – jest wyrażona w mniejszym stopniu u starszych osób, podobnie jak asymetria funkcjonalna i lokalizacyjna. Nadmierna aktywacja podczas wykonywania zadań jest widoczna zarówno w rejonach tylnych, jak i przednich kory mózgowej. Towarzyszy temu ogólnie przesunięcie aktywacji na korzyść tylnych rejonów mózgu. Uważa się, że zjawisko to nie jest wyłącznie skutkiem starzenia się naczyń mózgowych. Nadmierna aktywacja może być związana z lepszym wykonywaniem zadań umysłowych i reprezentować kompensacyjne usprawnienie działania obwodów neuronalnych. Jednak kompensacja ma swoją cenę.

Przyśrodkowa kora przedczołowa, jak również przyśrodkowe, boczne i ciemieniowe regiony mózgu są znane jako **sieć domyślna** (default network). Struktury te mają bogatą sieć połączeń, aktywniejszą w spoczynku niż podczas wykonywania zamierzonych czynności, i są związane raczej z bodźcami wewnętrznymi niż zewnętrznymi. Sieć domyślna ma za zadanie kontrolę procesów skupiania uwagi na otoczeniu, własnej osobie i wspomnieniach refleksyjnych. W miarę starzenia się ta sieć traci wewnętrzne połączenia i reaguje nadmiernie na bodźce zewnętrzne. Próba skompensowania tych deficytów jest rekrutowanie re-

RYCINA

Jak CRUNCH i STAC utrzymują wykonywanie zadań umysłowych pomimo zużycia związanego z zaawansowanym wiekiem mózgu⁸



CRUNCH – Compensation-Related Utilization of Neural Circuits; STAC – Scaffolding Theory of Ageing and Cognition.

Kennedy GJ. *Primary Psychiatry*. Vol 17, No 9. 2010.

jonów czołowych, jednak ostatecznie konsekwencją może być mniejsza efektywność i trafność wykonania zadania.

Odróżnicowanie jest skutkiem utraty swoistości topograficznej oraz zaburzeń plastyczności neuronalnej. Utrata specjalizacji regionalnej wymusza rekrutowanie nowych rejonów korowych. Na przykład rozpoznawanie twarzy jest swoiste dla brzusznej części kory wzrokowej, ale rejon ten traci swoją efektywność wraz z wiekiem, dlatego aktywowane są regiony kory przedczołowej, aby opanować obciążenie pamięci operacyjnej. Zazwyczaj, jak wspomniano wcześniej, aktywacja odbywa się od rejonów tylnych kory do przednich, zaś rejon przyśrodkowe, boczne i przednie są nadmiernie aktywowane w celu skompensowania niedostatecznej aktywacji przyśrodkowej części płata skroniowego i brzusznych części kory wzrokowej.

Nadmierna aktywacja czołowa powoduje, że starsi dorośli są podatniejsi na związane z wiekiem i chorobami deficyty przedczołowe. Ponadto obserwuje się **zwiększenie stosunku szumu do sygnału**, czyli informacji nieistotnych w stosunku do właściwego sygnału. Ponieważ wraz z wiekiem zmniejsza się stężenie dopaminy, siła sygnału synaptycznego spada, a „hałas neuronalny tła” pozostaje taki sam.

Starsi dorośli również częściej mają trudności w proaktywnej kontroli poznawczej w porównaniu do retroaktywnej. Z powodu deficytów funkcji wykonawczych i zmian w strukturach przedczołowych starsze osoby są w mniejszym stopniu zdolne do **korzystania ze wskazówek sygnałowych i kontekstowych**. W większym stopniu niż młodszy osoby starsze wykorzystują w zadaniach umysłowych procedury poznawcze obecne podczas prezentacji bodźca. Skutkiem tego jest wolniejsze wykonywanie zadań oraz ograniczenia dotyczące wielkości bodźca, który może być z sukcesem przetworzony. Zatem funkcje wykonawcze osób starszych są bardziej reaktywne niż proaktywne lub antycypacyjne i mają one trudności z wykonywaniem zadań złożonych.

Od CRUNCH do STAC

Jak zatem można wyjaśnić coraz większy odsetek osób starszych, które pozostają niezależne (dzięki zachowanym w dobrym stanie funkcjom umysłowym) do późnej starości?¹⁰ Reuter-Lorenz i Park⁹ przedstawili dwa hipotetyczne mechanizmy odpowiedzialne za zachowanie odpowiedniego poziomu funkcji poznawczych w wieku podeszłym (rycina). Hipoteza zależnego od kompensacji wykorzystania obwodów neuronalnych (Compensation-Related Utilization of Neural Circuits hypothesis, CRUNCH) sugeruje, że wraz z uszkodzaniem mózgu zależnym od wieku i chorób dochodzi do przekierowywania procesów poznawczych na nowe lub dodatkowe obwody neuronalne. Kiedy deterioracji ulega jeden z „twardych dysków” umysłu, na jego miejsce jest rekrutowany inny. Prawdopodobnie dzięki redystrybucji procesów poznawczych do rejonów czołowych i innych struktur tworzy się i rozwija wirtualne rusztowanie, które obejmuje obie półkule i dzięki neurogenezie – nowe komórki nerwowe. Teoria rusztowania związanego z wiekiem i funkcjami poznawczymi (Scaffolding Theory of Ageing and Cognition, STAC) przyniosła pogląd, że działanie mózgowego „oprogramowania” może poprawić się dzięki „modernizacji” danego obwodu neuronalnego. Powstawania takiego rusztowania można usprawnić regularną nauką, ćwiczeniami fizycznymi, stymulacją umysłową i zaangażowaniem w życie społeczne. Wpływ tych czynności na stan umysłowy może być różny w zależności od jakości struktur rusztowania i indywidualnych zachowań. W ten sposób na funkcje poznawcze wpływają nie tylko wiek i choroby, ale również historia danej osoby, aktualna aktywność umysłowa i środowisko.

Podsumowanie

Postępy w dziedzinie badań nad funkcjami poznawczymi, zainteresowanie biomarkerami otępień i technikami obrazowania czynnościowego, dają nadzieję na zwiększenie możliwości oceny ryzyka choroby

Alzheimera. Kolejnym ważnym elementem jest poznawanie mechanizmów kompensacji i plastyczności obwodów neuronalnych, które wspierałyby ideę interwencji zmierzających do zachowania odpowiedniego poziomu funkcjonowania poznawczego do końca życia, a nawet do uzyskania pewnej poprawy sprawności umysłowej.¹¹ Powyższe elementy mogą nabrać większego znaczenia, kiedy powstaną leki modyfikujące przebieg choroby i zwalniające tempo narastania zaburzeń otępiennych. Zrozumienie, w jaki sposób za pomocą biomarkerów można przewidzieć rozwój otępienia, nie zmniejsza potrzeby zrozumienia naturalnego starzenia się i funkcjonowania procesów poznawczych u zdrowych aktywnych starszych osób.

Piśmiennictwo

1. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association. In press.
2. Kennedy GJ. Proposed revisions for the diagnostic categories of dementia in the DSM-5. *Primary Psychiatry*. 2010;17(5):26-28.
3. Alz. org. Proposed criteria for Alzheimer's disease dementia. Available at: www.alz.org/research/diagnostic_criteria/dementia_recommendations.pdf. Accessed August 10, 2010.
4. Alz. org. Proposed criteria for mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. Available at: www.alz.org/research/diagnostic_criteria/mci_recommendations.pdf. Accessed August 10, 2010.
5. Alz. org. Proposed criteria for preclinical Alzheimer's disease. Available at: www.alz.org/research/diagnostic_criteria/preclinical_recommendations.pdf. Accessed August 10, 2010.
6. Kolata G. In Alzheimer's research, hope for prevention. *The New York Times*. August 5, 2010:A18.
7. Insel T, Cuthbert B, Garvey M, et al. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry*. 2010;167(7):748-751.
8. NIMH Research Domain Criteria (RDoC). Available at: www.nimh.nih.gov/research-funding/nimh-research-domain-criteria-rdoc.shtml. Accessed August 12, 2010.
9. Reuter-Lorenz PA, Park DC. Human neuroscience and the aging mind: a new look at old problems. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences*. 2010; 65B(4):405-415.
10. Fries JF. Aging, natural death, and the compression of morbidity. *N Engl J Med*. 1980;303(3):130-135.
11. Rae MJ, Butler RN, Campisi J, et al. The demographic and biomedical case for late-life interventions in aging. *Sci Transl Med*. 2010;2 (40):40cm21.

Komentarz

**Dr hab n. med Tomasz Sobów,
Zakład Psychologii Lekarskiej,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi**

Artykuł Kennedy'ego jest interesującą próbą wyjaśnienia paradoksu obserwowanego w starzejących się populacjach: jak to się dzieje, że mimo alarmujących informacji dotyczących wzrostu rozpowszechnienia zaburzeń funkcji poznawczych i otępień jednocześnie rośnie odsetek osób w podeszłym wieku wystarczająco sprawnych, aby samodzielnie funkcjonować? Na to pytanie nie ma, oczywiście, prostej odpowiedzi. Jednym z możliwych wyjaśnień jest skuteczność uaktywniających się mechanizmów kompensacyjnych mózgu, które umożliwiają starym mózgom swoiste zastępowanie niesprawnych funkcji (i degenerujących obszarów) innymi lub zbliżonymi. Na poziomie neurobiologicznym może to oznaczać „rekrutację” nowych obszarów (sieci neuronów) do zastępowania tych, które przestają sprawnie funkcjonować.

Patrząc z takiej perspektywy, warto zauważyć, że obecnie dominująca koncepcja neurobiologii choroby Alzheimer'a wy-

daje się niezmiernie uproszczona. Co gorsza, pojawiło się silne naukowe lobby zmierzające do „biomarkeryzacji” rozpoznania tej choroby, które miałyby być możliwe w fazie bezobjawowej. Warto, jak sądzę, zatrzymać się na chwilę nad propozycją autora artykułu aby, nie hamując wcale progresji badań nad biomarkerami, uwzględnić także w dyskursie naukowym skutecznie funkcjonujące w starości. Bez takiej refleksji (i towarzyszących jej badań) nasze diagnostyczne wysiłki zaskutkują „rozpoznaniami” choroby Alzheimer'a u ludzi, którzy nigdy nie doświadczą jej niekorzystnych skutków, a potencjalne oparte na jednostronnej hipotezie patogenetycznej terapię, nie uwzględniając naturalnych mechanizmów działania mózgu, nie będą wystarczająco efektywne. Ryzykujemy zatem nie tylko przedwczesne i klinicznie nadmiarowe diagnozy, ale także zahamowanie rozwoju badań nad innymi niż amyloidowa hipoteza choroby Alzheimer'a. Ignorowanie faktu, że choroba Alzheimer'a jest niewątpliwie wieloprzyczynowa, a obserwowany fenotyp jest „końcową wspólną drogą” licznych, konwergentnych procesów może prowadzić

do nieskuteczności przyszłych terapii i pogarszania się sytuacji epidemiologicznej w zakresie otępień, pomimo ogromnego wzrostu nakładów na badania i niewątpliwego postępu w badaniach. Pouczający powinien być dla nas przykład choroby Creutzfeldta-Jakoba (CJD), kiedy przyznanie Stanleyowi Prusinerowi nagrody Nobla za hipotezę prionową (na początku lat 80. ubiegłego stulecia) praktycznie spalizowało badania oparte na inne hipotezach CJD. Obserwujemy liczne nowe prace orbitujące wokół podobnych wyjaśnień patogenetycznej choroby CJD i pomimo uporczywej pracy wielu świetnie finansowanych laboratoriów nie ma żadnego postępu w leczeniu tej śmiertelnej choroby.

Jaka jest zatem alternatywa wobec takiej mało zachęcającej, perspektywy? Wydaje się, że najlepszą odpowiedzią może być postawa środowisk naukowych wobec obserwowanej obecnie próby zamknięcia dyskursu naukowego na temat patogenetycznej choroby Alzheimer'a. W szczególności nowe proponowane obecnie i oparte o biomarkery kryteria diagnostyczne powinny uzyskać status kryteriów roboczych i zostać poddane dokładnej analizie zanim zostaną zaakceptowane jako obowiązujący standard.