

Kognitivně svěží osmdesátníci aneb kognitivní superagers

MUDr. Miloslav Kopeček, Ph.D.^{1,2}, Mgr. Zuzana Frydrychová¹,
Mgr. Radek Heissler¹, PhDr. Hana Georgi, Ph.D.³

¹Národní ústav duševního zdraví, Klecany,

²3. lékařská fakulta, Psychiatrická klinika UK, Praha

³Neurotrend, z. s

Superagers (SA) mají ve věku 80 a více let výkon v epizodické paměti přinejmenším srovnatelný s průměrným výkonem kognitivně zdravých šedesátníků a ani v nepaměťových testech nemají podprůměrný výkon v rámci svých vrstevníků. Z vědeckého pohledu se jedná o zajímavý fenotyp, který je opakem fenotypu horší se kognice s rostoucím věkem. Na základě našich dat odhadujeme, že v České republice je v populaci jedinců bez kognitivní poruchy 12 % SA. SA se neliší ve srovnání s non-SA ve frekvenci výskytu pozitivitu β -amyloidu v mozku či výskytu rizikové alely APOE ϵ 4 pro Alzheimerovu nemoc, mají však větší objem šedé kůry mozkové především v hipokampech. Objem šedé kůry mozkové u jedinců starších 50 let souvisí s integritou bílé hmoty a ta zase souvisí s vaskulárním zdravím. Můžeme usuzovat, že intervence zaměřené na vaskulární zdraví či zánět bílé hmoty by mohly pomoci snížit výskyt kognitivních poruch a navýšit prevalenci kognitivně svěžích osmdesátníků.

Klíčová slova: kognice, paměť, stárnutí, superaging, zdraví.

Cognitive superagers

People aged 80 and older are called superagers if they have the episodic memory of an average sexagenarian and performing at or above 1 SD average performance for age and education on non-memory measures according to published norms. It is a captivating construct from the scientific point of view, that is a counterpart of age-related cognitive decline. The estimation of the prevalence of this phenomenon is 12 % between cognitively healthy older adults in the Czech Republic. Prevalence of amyloid β and APOE ϵ 4 is equivalent between SA and non-SA, however SA have larger grey matter volume especially in hippocampus. Grey matter volume is associated with white matter (WM) integrity through vascular health status. Intervention targeted to vascular healthy status or to inflammation in WM may help to decrease the prevalence of cognitive impairment and increase the prevalence of superagers.

Key words: aging, cognition, health, memory, superaging.

Úvod

Stížnosti na kognitivní výkonnost (především paměť) patří mezi časté stesky jedinců starších 60 let. Tyto stesky mohou být součástí přirozeného stárnutí (Obr. 1), ale mohou být též součástí depresivní poruchy, subjektivního kognitivního poklesu (SCD), mírné kognitivní poruchy (MCI) či počátečních stadií syndromu demence (1). Diagnostiku upřesní kromě psychiatrického nebo neurologického vyšet-

ření především vyšetření neuropsychologické, které změří kognitivní výkon dostupnými testy. Díky Národní normativní studii kognitivních determinant zdravého stárnutí (NANOK) jsou v České republice k dispozici aktuální normy základních neuropsychologických testů pro jedince ve věku 60 let a více (60+) používaných v diagnostice kognitivních poruch a také softwarový nástroj KoKa 2.0 (<https://koka.nudz.cz>) pro přepočítání hrubých skóre v těchto testech na

standardizované skóre s ohledem na relevantní údaje, jako je věk, pohlaví a vzdělání (2).

Většina neurovědního výzkumu staršího věku se v současné době věnuje patofyziologii kognitivních poruch v jejich různém stupni (SCD, MCI, demence). Soustředění na tyto skupiny jedinců může pomoci odhalit rizikové faktory jejich vzniku, ale nemusí být tak efektivní v odhalení protektivních faktorů. Intenzivní pozornost je v současnosti věnována fenoménu kognitivní

svěžesti vzdorující věku, pro kterou se používá v odborné literatuře termín kognitivní odolnost (cognitive resilience), úspěšné stárnutí paměti (successful memory aging) či kognitivní super-aging (3–6). Uvedené termíny popisují podobné konstrukty s rozdílnou operacionální definicí.

Konstrukt superagers poskytuje nejjasněji definovanou psychologickou definici s dosud nejvyšší neurobiologickou validitou (7, 8). Tito dlouhodobě kognitivně svěží jedinci (SA) jsou definováni věkem 80 a více let, výkony v epizodické paměti na úrovni či lepšími, než je průměrný výkon kognitivně zdravých šedesátiletých (9), a ve své věkové kategorii nejsou podprůměrní ani v nepaměťových testech měřících exekutivní funkce, jazykové schopnosti či slovní plynulost. Jinými slovy lze říci, že funkční či biologický věk SA pro paměť je výrazně lepší než věk chronologický, a to minimálně o 20 let. Prakticky to v paměťovém kritériu znamená, že pokud probandí 5x slyší a 5x opakují nákupní seznam o 12 položkách, jsou si SA schopni ještě za 30 minut od posledního opakování vybavit spontánně správně ≥ 9 položek (10).

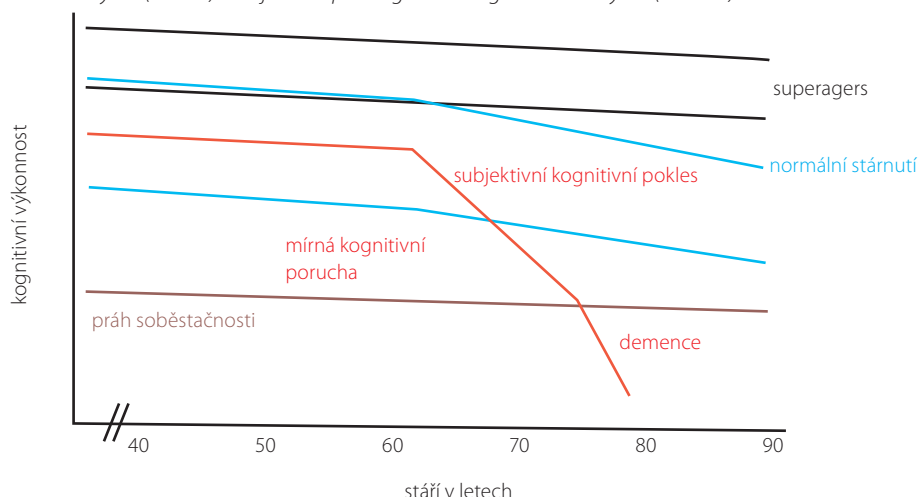
Prevalence superagers v populaci

Výskyt tohoto fenoménu v populaci nebyl dosud jednoznačně popsán. Proto jsme se rozhodli na základě studie NANOK analyzovat data 208 kognitivně zdravých účastníků ve věku ≥ 80 let (průměr $85,2 \pm 3,9$ let) s průměrným vzděláním $12,2 \pm 3,9$ let, kde bylo zastoupeno 45 % mužů. V této skupině bylo 25 jedinců (12 %), kteří splňovali definici SA (11). Odhad prevalence SA kolem 12 % je relativně vysoký a je dán tím, že soubor nereprezentuje obecnou populaci, ale populaci kognitivně zdravých jedinců. Přesto se ukazuje, že nejde o vzácný fenomén a výzkum této populace je možný.

Dlouhodobá stabilita kognitivní odolnosti superagers

Je jen málo dlouhodobých studií tohoto fenoménu. Cook et al. (12) poukázali v 18měsíční studii na relativní stabilitu SA. Pouze 3 jedinci z 27 SA (11 %) byli ze studie vyloučeni pro kognitivní úbytek. Tato studie však byla primárně určena k porovnání neurobiologických parametrů malé, předem vybrané skupiny superagers (n = 24) a non-superagers (n = 10) v užším věkovém rozmezí a s větším zastoupením žen

Obr. 1. Předpokládané intervaly kognice u superagers (černě), normálního věkem podmíněného kognitivního úbytku (modře) a trajektorie patologického kognitivního úbytku (červeně)



(75 % SA; 42 % non-SA) přičemž ukázala, že u SA dochází k pomalejšímu úbytku objemu mozkové kůry. Údaje o stabilitě kognitivní výkonnosti u SA přináší originální česká studie (11). Z původního souboru 208 účastníků studie NANOK zůstalo 101 účastníků (48,6 %) ve sledování další 3 roky. Stablními SA bylo po celou dobu sledování 10,9 % osob a 27,8 % osob splnilo kritéria pro SA alespoň v jednom roce (11).

Morfologické a funkční nálezy superagers

Několik zobrazovacích studií využívajících strukturální i funkční magnetickou rezonanci ukázalo, že mozková kůra je u SA ve srovnání s vrstevníky mohutnější (7, 9, 12–14), a to především v oblastech předního cingula a frontální kůry (9, 14, 15). Objem hipokampů byl u SA na úrovni mladých jedinců (14) a větší než u vrstevníků (14, 15). Roční průměrný úbytek objemu hipokampů u SA byl 1 % ve srovnání s 2,24 % u kognitivně zdravých vrstevníků (12). Studií s konzervativní hranicí věku 80+ je málo. V poslední době vznikají studie na mladších kohortách, pětasedmdesátiletých (75+) (16), sedmdesátiletých (70+) (15) i šedesátiletých (60+) (8), avšak je zachován princip, že paměť SA dosahuje minimálně průměru kognitivně zdravých jedinců o 20–30 let mladších a ostatní kognitivní funkce jsou alespoň na průměrné úrovni jejich vrstevníků. Harrisonová a kol. ukázali, že SA70+ (n = 26) měli na začátku studie ve srovnání s kognitivně zdravými vrstevníky (n = 103) méně hypointenzit v bílé hmotě, měli větší hipokampy, rychlejší zpracování informací a lepší pracovní paměť. Výkon v pa-

měti se během 5letého sledování u SA 70+ v čase zlepšoval (tzn. byli schopni se učit), zatímco u vrstevníků se snižoval. Úbytek šedé kůry v čase byl u obou skupin stejný, ale SA měli i na konci objem hipokampů větší. Stejně tak tomu bylo s pracovní pamětí a rychlostí zpracování informací, jejich výkon se snižoval stejně rychle, ale i na konci byl výkon lepší (15). Na druhou stranu SA se od svých vrstevníků nelišili ve frekvenci pozitivitu β -amyloidu v mozku ani v zastoupení rizikové alely pro Alzheimerovu nemoc APOE $\epsilon 4$, což potvrzuje několik nezávislých studií (8, 15, 16). V dosud největší publikované studii SA (n = 358) se ukázalo, že jedinci označení SA 60+ (n = 179) měli v 8letém sledování menší riziko progresu do MCI/demence ve srovnání se zdravými vrstevníky (dle různých modelů o 69–73 %), přestože měli stejný výskyt β -amyloidu v mozku i stejné zastoupení rizikové alely APOE $\epsilon 4$ (8). To lze vysvětlit buď existencí zatím nezjištěných protektivních faktorů u SA (možnost kompenzace) nebo prostým faktem, že SA díky své kognitivní rezervě ještě nedosáhli v čase kritérií demence („padají z vyšších úrovní“).

Kromě šedé hmoty mozkové je v centru pozornosti výzkumníků také bílá hmota mozková. Ta byla studována zatím v jediné studii (n = 17), kde SA 80+ měli ve srovnání s vrstevníky méně aktivované mikroglie. Jejich mozek vykazoval významně nižší míru zánětlivých procesů než mozek normálně stárnoucích osob (5).

Dosud nekomplexnější studie, která se snažila objasnit 5leté prediktory kognitivního výkonu u převážně kognitivně zdravé populace 50+ (n = 1230), zjistila, že kognitivní výkon je

určován objemem šedé kůry mozkové. Objem šedé kůry mozkové u jedinců 50+ přímo souvisel s pohlavím (menší u mužů), věkem (s věkem klesá), výskytem β -amyloidu v mozku a dále pak organizací bílé hmoty mozkové. Organizace bílé hmoty souvisela s vaskulárním zdravím (hypertenze, hyperlipidemie, srdeční arytmie, nemoci koronárních arterií, kongestivní srdeční selhání, diabetes, cévní mozková příhoda), které souviselo se vzděláním a povoláním jedinců (17).

Přestože populace stárne, recentní studie poukazují na skutečnost, že ve vyspělých zemích dochází k poklesu či stagnaci výskytu kognitivních poruch (18, 19), a nejinek je tomu v České republice (20). Snížení prevalence kognitivních poruch v České republice z 11 % v roce 2007 na 9 % v roce 2015 může být vysvětleno vyšší pohybovou aktivitou, častější léčbou vysokého cholesterolu, vyšším vzděláním a redukcí cévních mozkových příhod (20).

Superaging a životní styl

Příčinné vztahy zatím nejsou známy, ale deskriptivní studie a meta-analýzy potvrzují přinejmenším částečně hypotézu „use it or lose it“. Typický superager překonává výzvy, nechodí jen po rutinně známých dobře proslápaných stezkách, ale jde přes překážky, učí se novým věcem, překonává pohodlnost a momentální nepříjemný pocit námahy či frustrace pro dosažení nové znalosti či dovednosti (21). Superager mívá silnější sociální síť, přátele, na které se může s důvěrou obracet v případě potřeby (22). Zatím není možné s jistotou potvrdit, že doporučení pro snížení rizika rozvoje demence, jako je fyzic-

ká aktivita střední intenzity minimálně 2,5 hodiny týdně, omezení kouření, stravování podobné středomořské dietě atd. (23), mohou být považovány za „recept“ vedoucí až k superagingu. Nicméně jsou platná jako opatření v životním stylu, která vedou k snížení rizik jiných chronických neinfekčních onemocnění včetně diabetes mellitus II. typu, hypertenze a kardiovaskulárních onemocnění, která mohou souviset s rozvojem neurodegenerativních onemocnění (24).

Chronické zánětlivé procesy v mozku

Výzkumně jsou studovány převážně na animálních a buněčných modelech chronické zánětlivé procesy v mozku, které mohou být vyvolány úrazem, cévní mozkovou příhodou, metabolickými poruchami i infekčními patogeny. Zánětlivou reakci v mozku reguluje mikroglie (transformované makrofágy), která produkuje cytokiny. V posledních letech sílí důkazy, že zánětlivé změny spojené s aktivací mikroglie jsou klíčovou komponentou Alzheimerovy nemoci (25). Ke snížení zánětlivých procesů v CNS mohou přispívat antidepresiva (25), statiny (26, 27), agonisté nukleárních receptorů PPAR α (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) jako jsou např. pioglitazon (28, 29) a rosiglitazon (30), lithium (31), omega-3 mastné kyseliny (32) či vitamin D (33). Jejich možný terapeutický potenciál zhodnotí až klinické studie. β -amyloid v mozku účinkuje jako antimikrobiální peptid proti různým patogenům, jako je např. *Herpes simplex virus* (34) či *Porphyromonas gingivalis* (35), a předpokládá se, že intervence zaměřené

na tyto patogeny mohou snížit patologickou nálož β -amyloidu v mozku. Redukce zánětlivých procesů v mozku a zamezení hromadění β -amyloidu v mozku by mohl být způsob, jak udržet kognitivní funkce svěží i v pokročilém věku.

Shrnutí

Výsledky dosavadních studií ukazují, že starší senioři s kognicí odolnou věku (neboli superagers) mají větší objem šedé kůry mozkové v oblastech předního cingula, frontální kůry a hipokampech. Větší hipokampy jim zajišťují lepší výkon v paměti ve srovnání s kognitivně zdravými vrstevníky, ale nezabraňují progresi neurodegenerativních změn v přítomnosti β -amyloidu v mozku či v přítomnosti rizikové alely APOE ϵ 4. Mimo přítomnosti β -amyloidu v mozku souvisí objem šedé hmoty mozkové s organizací bílé hmoty mozkové. Organizace bílé hmoty mozkové souvisí s vaskulárním zdravím či intenzitou zánětu. Dosud nebyly na lidech prokázány úspěšné intervence k zastavení hromadění β -amyloidu v mozku či eliminace vlivu APOE ϵ 4. Jednou z možných cest, jak čelit úbytku kognice a objemu šedé kůry mozkové ve stáří, je budování a udržování objemu šedé kůry mozkové v průběhu života (pohybová aktivita a kognitivní stimulace) a udržování vaskulárního zdraví spočívající v dosud známých léčebných intervencích zaměřených na hypertenzi, hyperlipidemii, diabetes, srdeční a cévní poruchy a snižování zánětu v mozku.

Podporováno Grantovou agenturou ČR
v rámci projektu 18-06199S

LITERATURA

- Nikolai T, Štěpánková H, Vyhnálek M, Kopeček M. Neuropsychologická diagnostika kognitivního deficitu ve stáří. Československá psychologie. 2016; 60 (5): 525–541.
- Štěpánková H, Bezdiček O, Nikolai T, Horáková K, Lukavský J, Kopeček M. Zpráva o projektu Národní normativní studie kognitivních determinant zdravého stárnutí. E-psychologie 2015; 9: 43–64.
- Cabeza R, Albert M, Belleville S, Craik FIM, Duarte A, Grady CL, et al. Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing. Nat Rev Neurosci. 2018; 19(11): 701–710.
- Nyberg L, Pudas S. Successful Memory Aging. Annu Rev Psychol. 2019; 70: 219–243.
- Gefen T, Kim G, Bolbolan K, Geoly A, Ohm D, Oboudiyat C, et al. Activated Microglia in Cortical White Matter Across Cognitive Aging Trajectories. Front Aging Neurosci. 2019; 11: 94.
- Arenaza-Urquijo EM, Przybelski SA, Lesnick TL, Graff-Radford J, Machulda MM, Knopman DS, et al. The metabolic brain signature of cognitive resilience in the 80+: beyond Alzheimer pathologies. Brain. 2019; 142(4): 1134–1147.
- Rogalski EJ, Gefen T, Shi J, Samimi M, Bigio E, Weintraub S, et al. Youthful memory capacity in old brains: anatomic and genetic clues from the Northwestern SuperAging Project. J Cogn Neurosci. 2013; 25(1): 29–36.
- Dang C, Harrington KD, Lim YY, Ames D, Hassenstab J, Laws SM, et al. Superior Memory Reduces 8-year Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia But Not Amyloid β -Associated Cognitive Decline in Older Adults. Arch Clin Neuropsychol. 2019; 34(5): 585–598.
- Harrison TM, Weintraub S, Mesulam MM, Rogalski E. Superior memory and higher cortical volumes in unusually successful cognitive aging. J Int Neuropsychol Soc. 2012; 18(6): 1081–1085.
- Bezdiček O, Libon DJ, Stepánková H, Panenkova E, Lukavský J, Garrett KD, et al. Development, validity, and normative data study for the 12-word Philadelphia Verbal Learning Test [czP(r)VLT-12] among older and very old Czech adults. Clin Neuropsychol. 2014; 28(7): 1162–1181.
- Cervenková M, Heissler R, Kopeček M. Stability of memory SuperAgers over 3 years. Psych J. 2020; 9(1): 147–149.
- Cook AH, Sridhar J, Ohm D, Rademaker A, Mesulam MM, Weintraub S, et al. Rates of Cortical Atrophy in Adults 80 Years and Older With Superior vs Average Episodic Memory. JAMA. 2017; 317(13): 1373–1375.
- Gefen T, Peterson M, Papastefan ST, Martersteck A, Whitney K, Rademaker A, et al. Morphometric and histologic substrates of cingulate integrity in elders with exceptional memory capacity. J Neurosci. 2015; 35(4): 1781–1791.
- Sun FW, Stepanovic MR, Andreano J, Barrett LF, Touroutoglou A, Dickerson BC. Youthful Brains in Older Adults: Preserved Neuroanatomy in the Default Mode and Salience Networks Contributes to Youthful Memory in Superaging. J Neurosci. 2016; 36(37):9659–9668.
- Harrison TM, Maass A, Baker SL, Jagust WJ. Brain morphology, cognition, and beta-amyloid in older adults with superior memory performance. Neurobiol Aging. 2018; 67: 162–170.
- Dekhtyar M, Papp KV, Buckley R, Jacobs HILL, Schultz AP, Johnson KA, et al. Neuroimaging markers associated with maintenance of optimal memory performance in late-life. Neuropsychologia. 2017; 100: 164–170.
- Vemuri P, Lesnick TG, Knopman DS, Przybelski SA, Reid RI, Mielke MM, et al. Amyloid, Vascular, and Resilience Pathways Associated with Cognitive Aging. Ann Neurol. 2019; 86(6): 866–877.

Další literatura u autora
a na www.psychiatriepropraxi.cz