

Galvas smadzeņu normālās un patoloģiskās novecošanās izpausmes

*Jelena Harlamova^{1,2}, Nauris Zdanovskis³, Ervīns Čukurs¹,
Andrejs Kostiks⁴, Gaida Krūmiņa^{5,6}*

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Veselības psiholoģijas katedra, Latvija
Jelena.Harlamova@rsu.lv

² Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Neiroloģijas un
neiroķirurģijas klīnika, Latvija

³ Rīgas Stradiņa universitāte, Medicīnas fakultāte, Latvija

⁴ Rīgas Stradiņa universitāte, Tālākizglītības fakultāte, Latvija

⁵ Rīgas Stradiņa universitāte, Radioloģijas katedra, Latvija

⁶ Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca, Diagnostiskās
radioloģijas nodaļa, Latvija

Kopsavilkums

Cilvēku populācijas vidējais vecums arvien palielinās, tāpēc pieaug arī zinātnieku interese par pārmaiņām kognitīvajās funkcijās un galvas smadzeņu strukturālajiem un funkcionālajiem aspektiem, kas ir saistīti ar novecošanos. Vairākas kognitīvās funkcijas ar vecumu pavājinās, taču citas saglabājas nemainīgas vai pat uzlabojas. Kognitīvo funkciju izmaiņas cieši korelē ar strukturālajām un funkcionālajām izmaiņām prefrontālajā garozā un hipokampā. Hipokampa tilpuma samazināšanās bieži korelē ar viegliem kognitīviem traucējumiem un Alzheimerera slimību. Šī teorētiskā darba mērķis ir veikt literatūras analīzi par galvas smadzeņu normālās un patoloģiskās novecošanās izpausmēm.

Atslēgvārdi: kognitīvās funkcijas, normālā novecošanās, patoloģiskā novecošanās, hipokamps, magnētiskā rezonanse.

Ievads

Zemeslodes iedzīvotāju vidējais vecums arvien palielinās, tāpēc pieaug zinātnieku interese par pārmaiņām kognitīvajās funkcijās un galvas smadzeņu strukturālajiem un funkcionālajiem aspektiem, kas pavada vecumdienas. Starpība starp "normālu" novecošanos un saslimšanu ir sarežģīta un atkarīga no vairākiem faktoriem, arī uzskatiem par to, kas ir normālas kognitīvās un motorās funkcijas novecojot (Nair & Sabbagh, 2014). Cilvēkiem novecojot daļa kognitīvo procesu pasliktinās, bet daļa saglabājas relatīvi stabili, tomēr aizvien nav pilnīgi skaidrs, kādi mehānismi ir iesaistīti vairāku kognitīvo procesu normālās novecošanās gaitā. Galvas smadzeņu klīniskās novecošanās pazīmes ir kognitīvie traucējumi un demence. Populācijai novecojot, palielinās kognitīvo traucējumu un demences potenciālie riski.

Viena no galvenajām klīniskās diagnostikas un neirozinātnes izpētes metodēm ir strukturālā magnētiskā rezonanse, kas ļauj veikt tilpuma mērījumus noteiktām smadzeņu daļām. Vairāku pētījumu rezultāti norāda uz hipokampa daudzveidīgajām funkcijām galvas smadzenēs. Hipokamps ir atbildīgs par vairākām kognitīvajām funkcijām (Battaglia et al, 2011). Jaunāko pētījumu rezultāti norāda uz

hipokampa apjoma samazināšanās saistību ar kognitīvo funkciju pasliktināšanos pacientiem ar viegliem kognitīviem traucējumiem un Alzheimerā slimību (*Peng et al.*, 2015). Tādējādi gan modernās radioloģiskās un neiroloģiskās izmeklēšanas metodes, gan kognitīvo funkciju psiholoģiskā izpēte kļūst par neatņemamu sastāvdaļu minēto traucējumu diagnostikā.

Darba mērķis

Veikt literatūras analīzi par galvas smadzeņu normālās un patoloģiskās novecošanās izpausmēm.

Materiāls un metodes

Pētījumā veikta zinātniskās literatūras analīze.

Rezultāti

Galvas smadzeņu novecošanās un kognitīvās funkcijas

Galvas smadzeņu novecošanās ir normāla bioloģiska parādība. Pie normālas smadzeņu novecošanās mainās smadzeņu funkcionālā darbība, var novērot strukturālas izmaiņas un izmaiņas kognitīvajās funkcijās. Atkarībā no tā, kurā vecumā tiek konstatētas šīs izmaiņas, var izšķirt normālu smadzeņu bioloģisko novecošanos un priekšlaicīgu smadzeņu novecošanos (*Dickson et al.*, 1992; *Reichman et al.*, 2010). Lai gan ir pieejami daudzi neirofizioloģiskie testi, ko pielieto, lai diagnosticētu smadzeņu klīniskās novecošanās pazīmes, katra cilvēka kognitīvās spējas ir individuālas, tāpēc ir sarežģīti atšķirt normālu novecošanos no patoloģiskas smadzeņu novecošanās (*Lezak et al.*, 2004).

Pēdējā desmitgadē arvien biežāk tiek veikti pētījumi, lai noteiktu, kuras kognitīvo procesu izmaiņas ir saistītas ar normālo smadzeņu novecošanos un kuras izmaiņas varētu liecināt par kādu slimību vai patoloģiju. Tiek pētīti šādi kognitīvie procesi: kognitīvā produktivitāte, uzmanība, uztvere, atmiņa, valoda, kā arī intelekts un kreativitāte. Dažus kognitīvos procesus ar vecumu saistītās izmaiņas skar vairāk, bet citus mazāk.

Runājot par kognitīvajiem pamatprocesiem, ir nepārprotami skaidrs, ka vairumam vecāka gadagājuma cilvēku ir samazināta kognitīvā produktivitāte, uzmanība un uztveres funkcija (*Schneider & Pichora-Fuller*, 2000). Gados vecākiem cilvēkiem ir zemāki rezultāti uzmanības pārbaudes uzdevumos, kur ir nepieciešama sadalītā uzmanība (*Tsang & Shaner*, 1998). Jaunākiem un vecāka gadagājuma cilvēkiem atšķiras arī selektīvā uzmanība, tomēr nav vērojamas atšķirības distraktoru ietekmē (*McDowd & Shaw*, 2010). Viņi arī spēj saglabāt koncentrēšanās spējas uz ilgāku laiku. Uzdevumi, kuros vecāka gadagājuma cilvēki gūst ievērojami zemākus rezultātus, prasa elastīgu uzmanības kontroli – kognitīvo funkciju, kas ir saistīta ar pieres daivu darbību. Svarīgi, ka sniegumu šajos uzdevumos var uzlabot ar treniņu palīdzību (*Kramer et al.*, 1999), kā arī ir nozīmīga pozitīva saistība starp kardiovaskulārajiem vingrinājumiem un sniegumu sadalītās uzmanības pārbaudes uzdevumos (*Hawkins, Kramer & Capaldi*, 1992). Uzmanības pasliktināšanās var būtiski ietekmēt vecāka gadagājuma cilvēku ikdienas dzīvi dažādās jomās, piemēram, automašīnas vadīšanu. Kā rāda pētījumi, uzmanības traucējumi vecāka gadagājuma cilvēkiem ir saistīti ar biežāku automašīnas avāriju izraisīšanu (*McDowd & Shaw*, 2010).

Savukārt normālā smadzeņu novecošanās dažus atmiņas veidus ietekmē dažādi. Ir skaidrs, ka darba atmiņa kļūst vājāka, cilvēkam novecojot, bet nav nepārprotamas atbildes, kādi mehānismi ir iesaistīti. Viens no skaidrojumiem ir informācijas apstrādes kopējā palēnināšanās (*Salthouse*, 1995). Otrs skaidrojums – vājāka spēja likvidēt veco informāciju no darba atmiņas, kas samazina darba atmiņas kopējo apjomu. Pētījumi arī rāda, ka jaunākiem un vecākiem cilvēkiem darba atmiņas laikā ir aktīvi atšķirīgi reģioni prefrontālajā smadzeņu garozā (*Hasher, Zacks & May*, 1999). Ar vecumu būtiski pasliktinās informācijas kodēšanas, glabāšanas un izgūšanas procesi epizodiskajā atmiņā, ko veido atmiņas par konkrētiem dzīves notikumiem. Informācijas kodēšana nenotiek pietiekami dziļi (*Craik*, 1983), un fokuss vairāk ir uz spilgtu, mazāk uz perifēro informāciju (*Glisky, Rubin & Davidson*, 2001).

Tajā pašā laikā nav būtiskas atšķirības starp vecāka gadagājuma un jaunākiem cilvēkiem semantiskajā atmiņā jeb spējā glabāt zināšanas par vispārīgiem faktiem. Dažkārt gados vecākiem cilvēkiem tā ir pat labāka, jo zināšanas par apkārtējo pasauli pieaug. Piekļuve šai informācijai ar vecumu var kļūt lēnāka, bet zināšanu organizācija var būt nemainīga (Light, 1992). Savukārt nav būtisku atšķirību starp jaunākiem un gados vecākiem cilvēkiem implicītajās atmiņās, un nemainīga paliek arī procedurālā atmiņa un autobiogrāfiskā atmiņa. Ir pētījumi, kuru autori norāda, ka spilgtus notikumus, piemēram, princeses Diānas nāvi un 11. septembra teroraktus, vecāki un jaunāki cilvēki atcerējās vienlīdz precīzi (Davidson & Glisky, 2002).

Runājot par augstākajiem kognitīvajiem procesiem, valodas process ir lielā mērā nemainīgs vecāka gadagājuma cilvēkiem pie atbilstošiem dzīves apstākļiem, lai arī informācijas apstrādes ātrums var būt nedaudz lēnāks nekā jaunākiem cilvēkiem. Ir pētījumi, kuru autori apgalvo, ka runas prasmes pat var uzlaboties ar gadiem, stāstījums var būt labāk strukturēts un izstrādāts (Kemper & Kemtes, 2000). Vecāka gadagājuma cilvēkiem var būt raksturīgs plašāks vārdu krājums, prasmīgāks valodas lietojums, spēja efektīvi lietot kontekstu, lai klausītājs saprastu teikto (Wingfield, 2000).

Salīdzinoši maz pētījumu ir par novecošanās ietekmi uz lēmumu pieņemšanu. Vairumā no tiem uzsvērta uzmanības un darba atmiņas negatīvā ietekme uz lēmumu pieņemšanu. Salīdzinoši mazāk ir pētījumu par motivācijas, emocionālā ieguldījuma un iepriekšējo zināšanu mediējošo lomu uz šiem faktoriem. Pētījumi rāda, ka, pieņemot lēmumus par veselības aprūpes pakalpojumu izvēli, automašīnas vai apdrošināšanas polises iegādi, vecāki cilvēki nonāk pie līdzīgiem lēmumiem kā jaunāki cilvēki, bet gūst šos secinājumus citādā veidā. Viņi vairāk balstās uz iepriekšējām zināšanām un mazāk uz jauno informāciju. Jaunāki cilvēki, kuriem ir mazāk zināšanu par šiem jautājumiem, daudz rūpīgāk izvērtē informāciju un apsver vairākas alternatīvas pirms lēmuma pieņemšanas (Sanfey & Hastie, 2000).

Daži pētnieki pauž viedokli, ka pastāv atšķirības starp to fluīdo un kristālisko intelektu (*fluid intelligence; crystallized intelligence*) tajā, cik lielā mērā to skar ar vecumu saistītās izmaiņas. Fluīdais intelekts ir spēja risināt problēmas jaunās situācijās, spriest loģiski neatkarīgi no iepriekš gūtām zināšanām, bet kristāliskais intelekts ir spēja pielietot uzdevumu risināšanā iepriekš gūtas zināšanas, prasmes un pieredzi (Čukurs, 2015, 220). Pētnieki ir atklājuši, ka kristāliskais intelekts daudz mazākā mērā pakļaujas novecošanās procesiem un pat var uzlaboties, tāpēc gados vecāki cilvēki viegli izpilda darbības, kas viņiem ir sen pazīstamas, bet fluīdais intelekts ir daudz jutīgāks pret novecošanos (Miller, Myers, Prinzi & Mittenberg, 2009).

Visbeidzot, vairāki pētnieki, piemēram, Austrālijas psiholoģijas profesors Kroplijs (Cropley), ir pievērsušies kreativitātes novecošanās aspektiem. Dažādos vecumposmos ir raksturīgi dažādi kreativitātes veidi, tomēr kreativitāte ir raksturīga visos vecumposmos pie noteiktiem apstākļiem. Novecošanās būtiski neietekmē kreatīvās spējas, drīzāk tās ietekmē vispārējais kognitīvās funkcionēšanas līmenis, citas kognitīvās spējas, dažādi ārējie faktori, piemēram, sociālās normas, un iekšējie faktori, piemēram, motivācija un personības iezīmes (Cropley, 1995).

Lai arī ir atklāts, kā novecošanās ietekmē dažādus kognitīvos procesus, joprojām tiek plaši diskutēts par to, cik liela ir novecošanās ietekme uz katru no kognitīvajiem procesiem un cik lielā mērā tie samazinās, kā arī par to, kādi mehānismi ir šo izmaiņu pamatā.

Lai diferencētu “normālu” novecošanos no sākotnējām patoloģiskām izmaiņām, tika izvirzīts “vieglu kognitīvu traucējumu” koncepts (*Mild cognitive impairment*). Viegli kognitīvie traucējumi ietver vairākus kritērijus: personas vai informatora ziņojumu par kognitīvo funkciju traucējumiem; objektīvus datus par kognitīvo funkciju traucējumiem; cilvēkam ir saglabāta funkcionālu spēju neatkarība; nav norādījumu par demenci (Petersen, 2004). Šos kritērijus izmanto diagnozes noteikšanai arī psihiatrijā, DSM-5 tos dēvē par viegliem neirokognitīviem traucējumiem (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5, DSM-5*, 2013). Viens no smagākajiem kognitīvo funkciju traucējumu veidiem ir saistīts ar demenci. Psihisko traucējumu klasifikatora piektajā izdevumā (*DSM-5*, 2013) jēdziens “dementia” tiek iekļauts neirokognitīvo traucējumu klāstā un ir aizvietots ar jēdzienu “smagi neirokognitīvie traucējumi”. To raksturo smagi kognitīvo spēju traucējumi: atmiņas, uzmanības, vadības funkciju, valodas, sociālo prasmju, emociju atpazīšanas traucējumi u. c. Kognitīva deficīta dēļ cilvēki nespēj veikt pat vienkāršākās ikdienas aktivitātes.

Kā aizsardzības faktors pret priekšlaicīgu kognitīvo funkciju samazināšanos un arī neirodeģeneratīvām slimībām vairākos pētījumos tika minētas kognitīvās rezerves. Jēdziens “rezerve” tiek saistīts ar atšķirīgu galvas smadzeņu jutīgumu pret vecuma izmaiņām un patoloģiju. Kognitīvās rezerves nozīmē galvas smadzeņu aktīvus centienus tikt galā ar patoloģiju, izmantojot jau iepriekš izveidotās kognitīvās stratēģijas vai citus kompensatorus mehānismus. Kognitīvās rezerves, kuras ir izveidotas premorbīdā, spēj kompensēt patoloģiskās izmaiņas galvas smadzeņu darbībā un kognitīvo traucējumu attīstību.

Viens no kognitīvo rezervju būtiskiem aspektiem ir izglītības līmenis. Vairāku pētījumu rezultāti norāda, ka augsts izglītības līmenis ir saistīts ar zemāku Alzheimer slimības attīstības risku (*Fratiglioni & Wang, 2007*), bet cilvēkiem ar zemu izglītības līmeni Alzheimer slimība un demence ir plaši izplatīta (*Zhang et al., 1999*, kā minēts *Stern, 2012*). Taču izglītības līmenis nav vienīgais faktors, kas veido kognitīvās rezerves. Pētījumu rezultāti liecina, ka kognitīvās aktivitātes (arī vēlākajos gados) būtiski samazina demences attīstības risku (*Wilson et al., 2010*). Cilvēki ar augstu kognitīvās aktivitātes līmeni uzrāda nozīmīgi zemāku Alzheimer slimības un vieglu kognitīvu traucējumu attīstības risku nekā cilvēki ar zemāku aktivitātes līmeni (*Sattler, Toro, Schönknecht & Schröder, 2012*). Kognitīvās rezerves nav noteikta un nemainīga iezīme, bet tās var veicināt, ieviešot intelektuāli aktīvu dzīvesveidu. Pētījumos tika konstatēts, ka intelektuāli aktīvs dzīvesveids var palielināt kognitīvo rezervju līmeni un ievērojami samazināt demences attīstības risku, jo intensīvā galvas smadzeņu darbības stimulācija var veicināt neiroplasticitāti un neironu ilgmūžību (*Karp et al., 2006*). Daži autori uzskata, ka kognitīvā aktivitāte var samazināt hipokampa atrofiju normālā novecošanās procesā.

Kognitīvās rezerves veidojas, mijiedarbojoties vairākiem faktoriem. Izglītības līmenis, profesionālie sasniegumi, uzvedības modeļi, kas veicina izzināšanas aktivitāti, personības attīstību u. c., var būt ļoti svarīgi kognitīvo rezervju paplašināšanā. Tas nozīmē, ka attiecīga dzīvesveida uzturēšana varētu būt būtiska ar novecošanos saistīto kognitīvo izmaiņu un demences attīstības risku kavētāja.

Strukturālās un funkcionālās izmaiņas galvas smadzenēs novecošanās procesā

Lai gan normāla novecošanās ir saistīta ar izmaiņām galvas smadzenēs, ne visi reģioni tiek ietekmēti vienādi. Iepriekšējo pētījumu rezultāti norāda, ka novecojot lielākas izmaiņas galvas smadzeņu struktūrā un funkcijās notiek prefrontālajā garozā un vidējā temporālajā daivā, turpreti citi garozas un subkortikālie reģioni saglabājas salīdzinoši neizmainīti visa mūža garumā. Mūsdienu pētījumos arī tiek noskaidrots, kā novecošanās ietekmē savienojumus starp dažiem smadzeņu reģioniem.

Cilvēkam novecojot, ievērojamas izmaiņas ir vērojamas prefrontālajā garozā. Strukturāli parādās atrofijas – gan pelēkā, gan baltajā vielā. Pelēkās vielas samazināšanās var atspoguļoties ar samazinātu šūnu skaitu (šūnu bojāejas dēļ) vai arī norādīt uz neironu savienojumu pārrāvumu. Baltās vielas izmaiņas atspoguļo aksonu patoloģijas un var izraisīt palēninātu neirotransmisiju. Iespējams, šādas baltās vielas izmaiņas var norādīt uz kognitīvo procesu palēnināšanos, kas varētu būt raksturīgs arī normālai novecošanai.

Novecošanās gaitā tiek izmainītas arī prefrontālās garozas funkcijas. Veicot darba atmiņas un epizodiskās atmiņas testus, gados vecākiem pieaugušajiem parādās samazināta aktivitāte dažos prefrontālajos reģionos un ir palielināta aktivitāte citos reģionos salīdzinājumā ar gados jauniem pieaugušajiem. Pētījumu rezultāti parāda, ka gados vecākiem pieaugušajiem bieži konstatē prefrontālās garozas pusložu asimetrijas samazināšanos. Veicot neiropsiholoģisko testu uzdevumus, jauniem pieaugušajiem ir novērojama vienpusēja prefrontālā aktivitāte, bet gados vecākiem pieaugušajiem – tendence iesaistīt arī otru prefrontālo garozu (*Kensinger, 2009*).

Vēl nav skaidrs, vai šī divpusējā darbība ir kompensatorais mehānisms vai arī tas ir patoloģisku izmaiņu rezultāts. Daži no spēcīgākajiem pierādījumiem par labu kompensatorā mehānisma idejām gūti pētījumos, kur tika salīdzināts neironu aktivācijas modelis vecākiem pieaugušajiem, kuri veic uzdevumus tikpat labi kā gados jauni pieaugušie (augsta veikspēja), un gados vecākiem pieaugušajiem, kuri veic uzdevumu vāji (zema veikspēja). Šie pētījumi ir atklājuši, ka subjekti ar augstu veikspēju mēdz iesaistīt abas prefrontālās garozas, bet subjektiem ar zemu veikspēju parādās tikai vienpusēja prefrontāla aktivitāte (*Cabeza, 2002*).

Ievērojamas ar novecošanos saistītas izmaiņas parādās arī hipokampā (*hippocampus*). Hipokamps ir smadzeņu struktūra, kas atrodas deniņu daivas mediālajā daļā. Hipokampa funkcijas tiek aktīvi pētītas mūsdienās, veicot pētījumus par tā strukturālo un funkcionālo sakarību. Pateicoties šiem pētījumiem, ir pierādītas hipokampa daudzveidīgās funkcijas galvas smadzenēs. Hipokamps galvenokārt ir atbildīgs par īstermiņa atmiņu, ilgtermiņa atmiņu un orientēšanos telpā. Jaunākie pētījumi neirozinātnēs pierāda tā nozīmi, veicot arī citas funkcijas. Nesen veikta pētījuma rezultāti liecina, ka cilvēkiem, kuriem hipokampa tilpums ir samazināts, īstermiņa atmiņas funkcijas traucējumi ir izteiktāki nekā tiem, kuriem hipokampa tilpuma novirzes no kontroles grupas rādītājiem ir mazākas (Zdanovskis, Krūmiņa, 2015). Hipokampam ir tieši savienojumi ar entorinālo garozu un mandeļveida kodolu (*amygdala*), savukārt šīs struktūras veido savienojumus ar daudzām citām smadzeņu daļām, tāpēc hipokamps tiek uzskatīts par vienu no neironu “maģistrālēm”, caur kuru iziet daudzi pārvades signāli, lai komunicētu ar citām smadzeņu daļām. Tādējādi, ja tiek bojāts hipokamps, nozīmīgi tiek traucēta smadzeņu strukturālā un funkcionālā integritāte (Battaglia et al., 2011).

Cilvēkam novecojot samazinās arī hipokampa tilpums. Ir novērots, ka cilvēkiem, kuriem ir diagnosticēta Alcheimera slimība vai viegli kognitīvie traucējumi, hipokampa tilpuma samazināšanās norit straujāk nekā kontroles grupās (Kramer et al., 2007; Raz et al., 2004). Longitudinālos pētījumos ir noteikts, ka līdz piektajam gadu desmitam hipokampa zudums ir nelineārs. Pēc piektā gadu desmita cilvēkiem, kam nav konstatēti kognitīvie traucējumi, hipokampa tilpums samazinās no 1 līdz 2% gadā, savukārt cilvēkiem, kuriem ir diagnosticēti viegli kognitīvie traucējumi vai Alcheimera slimība, hipokampa tilpums samazinās no 3 līdz 5% gadā (Mungas et al., 2005; Jack et al., 2005). Hipokampa tilpuma samazināšanās korelē ar atmiņas pasliktināšanos, kas liecina par iespējamo hipokampa tilpuma izmaiņu saistību ar kognitīvajām funkcijām (Petersen et al., 2000). Tomēr hipokampa tilpums ir cieši saistīts arī ar citām slimībām, piemēram, depresiju, hipertensiju, hronisku alkoholismu, hronisku stresu (O'Brien et al., 2004; Raz et al., 2005; Beresford et al., 2006; Erickson et al., 2005). Citi faktori, kas ietekmē hipokampa tilpumu un funkcijas, ir aerobās fiziskās aktivitātes, neiroģenēzes dinamika, sinaptiskā plasticitāte, strukturālā un funkcionālā hipokampa darbība (Spalding et al., 2013; Sahay et al., 2011). Šādu faktoru ietekme uz hipokampa tilpumu liecina par iespējam ietekmēt hipokampa tilpumu, veicot attiecīgas dzīvesstila izmaiņas, tādējādi samazinot hipokampa atrofijas progresiju (Erickson et al., 2009).

Smadzeņu novecošanas neiroradioloģiskā diagnostika

Mūsdienās smadzeņu novecošanās neiroradioloģiskajā diagnostikā lieto vairākas izmeklēšanas metodes – datortomogrāfiju (CT), magnētisko rezonansi (MR), tostarp strukturālo un volumetrisko magnētisko rezonansi, magnētiskās rezonanses spektroskopiju (MRS), funkcionālo magnētisko rezonansi (fMR), pozitronu emisijas tomogrāfiju (PET), viena fotona emisijas tomogrāfiju u. c.

Viens no izmeklējumiem, kas ļauj konstatēt smadzeņu novecošanās pazīmes, ir strukturālā un volumetriskā magnētiskā rezonanse. Strukturālās magnētiskās rezonanses izmeklējuma mērķis ir noteikt iespējamo kognitīvo traucējumu iemeslus, kurus var ārstēt, piemēram, smadzeņu audzēji, hidrocefālija un subdurālas hematomas, bet mūsdienās magnētiskās rezonanses izmeklējumos arvien vairāk izmanto ne tikai strukturālo izmaiņu noteikšanai, bet arī lai noteiktu deģeneratīvas smadzeņu vielas izmaiņas.

Veicot magnētiskās rezonanses izmeklējumu, var konstatēt vairākas izmaiņas smadzenēs, kuras ir saistītas ar smadzeņu novecošanos. Strukturālās izmaiņas var novērot mediālajā deniņu daivā, kurā var konstatēt hipokampa un entorinālās garozas tilpuma samazināšanos. Tieši šīs izmaiņas ir raksturīgas Alcheimera slimībai, kuras pēc tam progresē uz citām limbiskās sistēmas daļām un uz *neocortex*. Mediālajai deniņu daivai ir izveidotas dažādas kvalitatīvās novērtējuma skalas, kuras var atšķirt Alcheimera slimības pacientu no kontroles pacientiem ar jutību no 40 līdz 95% un specifitāti 90% (Wahlund et al., 2000). Veicot magnētiskās rezonanses strukturālos izmeklējumus, ir sistemātiski jāizvērtē globālā atrofija, fokālā atrofija un vaskulāras slimības ietekmes (piemēram, infarkti, baltās vielas bojājumi, lakūnas).

Pastāv standartizēti izmeklējumi, kurus veic pacientiem ar kognitīviem traucējumiem, piemēram, Globālās kortikālās atrofijas skala (no angļu val. *GCA-scale*), Mediālās deniņu daivas atrofijas skala (no angļu val. *MTA-scale*), Koedama skala paura daivas atrofijas noteikšanai, Fazekas skala baltās vielas

bojājumu noteikšanai. Fazekas skalu izmanto, lai noteiktu hiperintensius baltās vielas reģionus un lakūnas, – abas šīs parādības ir novērojamas vecākiem cilvēkiem, un parasti tās apraksta kā mazo asinsvadu slimību. Šo skalu izmanto arī stratēģiski nozīmīgu infarktu meklēšanā. Par stratēģiski nozīmīgu infarktu tiek dēvēti tāds infarkts, kurš var ievērojami ietekmēt smadzeņu kognitīvās funkcijas. Pie šīs grupas tiek pieskaitīti mediālās cerebrālās artērijas infarkti (parietotemporālie vai temporooccipitālie smadzeņu reģioni, *Gyrus angularis*), mugurējās cerebrālās artērijas infarkti (paramediānā talāma daļa, apakšējā mediālā deniņu daiva), lakunāri infarkti (*Barkhof et al.*, 2012).

Funkcionālā magnētiskā rezonanse, pateicoties paramagnētiskajām oksigenētā un deoksigenētā hemoglobīna īpašībām, var vizualizēt smadzeņu daļas, kuras intensīvāk strādā un vairāk patērē skābekli. Neironu aktivācijas dēļ palielinās asins plūsma aktivētajā reģionā, tāpēc palielinās oksigenēto asiņu daudzums un samazinās deoksigenēto asiņu daudzums. Funkcionālās magnētiskās rezonances izmeklējuma laikā var konstatēt šīs izmaiņas.

Pētījumos īpaša uzmanība tiek pievērsta deniņu daivai un ir noteikts, ka pacientiem ar viegliem kognitīvajiem traucējumiem un Alzheimerera slimību, veicot specifiskus kognitīvos testus, neironu aktivitāte deniņu daivā ir zemāka nekā kontroles pacientiem (*Sperling et al.*, 2003). Zemāka aktivitāte ir tieši saistīta ar neironu zudumu vai disfunkciju šajā smadzeņu daļā (*Machulda et al.*, 2003). Tādā pašā veidā frontotemporālās demences gadījumā ir novērota zemāka aktivitāte frontālajā daivā. Novērojot pacientus miera stāvoklī (kad netiek veikti kognitīvie testi) un veicot funkcionālās magnētiskās rezonances izmeklējumu, var novērot konkrētu smadzeņu daļu pamatdarbību. Pacientiem, kuriem diagnosticēta Alzheimerera slimība vai viegli kognitīvie traucējumi, šī smadzeņu pamatdarbība bija mazāk aktīva nekā kontroles grupas pacientiem.

Magnētiskās rezonances difūzijas tensora izmeklējuma laikā tiek veikta ūdens molekulu kustības analīze šūnās. Atkarībā no šo ūdens molekulu kustībām var iegūt informāciju par nervu šķiedru kūlīšu stāvokli un iespējamu aksonu zudumu. Šo metodi izmanto, lai pārbaudītu ar novecošanos saistītās izmaiņas baltās vielas traktos. Histopatoloģiski analizējot Alzheimerera slimnieku smadzeņu paraugus, var novērot daļēju mielīna zudumu, aksonu bojājumus, oligodendroglijas šūnu bojājumus un reaktīvu gliozu baltajā vielā (*Brun et al.*, 1986).

Magnētiskās rezonances spektroskopija sniedz bioķīmisko informāciju par smadzeņu metabolismu. Analizējot kontroles grupas pacientus un pacientus, kuriem ir konstatēta Alzheimerera slimība, ir novērots, ka pacientiem ar Alzheimerera slimību ir samazināts N-acetil aspartāta (NAA) un paaugstināts mioinositola līmenis. Pastāv uzskats, ka NAA samazināšanās liecina par neironu zudumu un disfunkciju, bet mioinositols ir gliozes rādītājs (*Kantraci et al.*, 2000). Kombinējot volumetriskos un spektroskopiskos magnētiskās rezonances izmeklējumus, var iegūt lielāku diagnostikas jutību un specifitāti, nekā izmantojot katru no šīm metodēm atsevišķi (*Schuff et al.*, 1997).

Smadzeņu novecošanās diagnostiskā izmanto arī citas radioloģiskās metodes, piemēram, funkcionālo nukleāro izmeklējumu, magnetizācijas pārvades attiecības noteikšanu, pozitronu emisijas tomogrāfiju, amiloīda izgulsnējumu vizualizēšanu (*Nordberg et al.*, 2004; *Mosconi et al.*, 2006).

Lai gan radioloģisko izmeklējumu rezultāti ir cieši saistīti ar kognitīvajām spējām, ne vienmēr radioloģiskie izmeklējumi tieši korelē ar klīniski psiholoģisko atradi, tāpēc ir svarīgi izvērtēt pacienta kopējo stāvokli un veikt nepieciešamos kognitīvos testus. Kombinējot kognitīvo testu rezultātus ar radioloģiskajām izmaiņām konkrētos smadzeņu reģionos, var izdarīt klīniski nozīmīgus secinājumus par pacienta iespējamo diagnozi, optimālo ārstēšanas un kontroles laiku.

Diskusija un secinājumi

Literatūras analīze par galvas smadzeņu novecošanās izpausmēm parāda, ka dažas kognitīvās funkcijas, piemēram, uztvere, sadalītā uzmanība, epizodiskā atmiņa, ir vairāk pakļautas novecošanās procesiem nekā citas, piemēram, semantiskā un implīcītā atmiņa, tomēr aizvien nav nepārprotamas atbildes, kā izmaiņas kognitīvajā funkcionēšanā ir saistītas ar izmaiņām smadzenēs un mehānismiem, kas ir to pamatā.

Novecošanās procesā galvas smadzenēs notiek ievērojamas izmaiņas – gan strukturālās, gan funkcionālās. Lielākās izmaiņas ir vērojamas prefrontālajā garozā un hipokampa darbībā. Šīs izmaiņas var noteikt, izmantojot mūsdienīgās neiroradioloģiskās metodes.

Padziļināta izpratne par galvas smadzeņu normālās un patoloģiskās novecošanās pazīmēm, neiroloģisko, neiropsiholoģisko un neiroradioloģisko metožu saskaņota pielietošana ir nepieciešama un varētu palīdzēt agrīni diagnosticēt patoloģiskās galvas smadzenes novecošanās pazīmes, kā arī varētu palīdzēt izveidot iespējamās aizsardzības stratēģijas pret patoloģisko novecošanos.



Normal and Pathological Aging of Brain

Abstract

The average age of the world population is increasing, thus increasing scientific interest in the changes in cognitive function and brain structural and functional aspects that accompany aging. The difference between the “normal” aging and disease is complex and depends on several factors, including the perception of what is normal cognitive and motor function with age, as well as views on neural reserves (Nair & Sabbagh, 2014). Cognitive decline is the part of aging process, but some cognitive functions remain relatively stable. It is still not unambiguously clear what mechanisms are involved in several cognitive processes of normal aging. Several studies point out multiple functions of the hippocampus in the brain. Hippocampus is responsible for a number of cognitive functions and is considered one of the neural “mainline” that transmits signals ensuring communication with other parts of the brain (Battaglia et al., 2011). Recent studies point out the hippocampus volume reduction and the deterioration of cognitive function in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease (Peng et al., 2015).

The aim of this theoretical study was to carry out analysis of literature on the cognitive function of the normal and pathological aging process.

Keywords: cognitive functions, normal aging, pathological aging, hippocampus, MRI.

Literatūra

- Čukurs E. Intelektuālā Psiholoģija. 1. gr., red. K. Mārtinsons, A. Miltuze. Rīga: Zvaigzne ABC, 2015, 216.–233. lpp.
- Harlamova J., Melne I. Atmiņas traucējumi. *Doctus*, 2013; 11 (56).
- Zdanovskis N., Krūmiņa G. *Galvas smadzeņu hipokampālo struktūru intravitālais tilpums un MR volumetriskās izmaiņas pie smadzeņu novecošanās*. RSU Radioloģijas katedra, pētnieciskais darbs, 2015.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*, 5th ed. Washington, D. C.: American Psychiatric Press, 2013.
- a. Barkhof F., Hazewinkel M., Binnewijzend M., Smithuis R. *Dementia: Role of MRI* <http://www.radiologyassistant.nl/en/p43dbf6d16f98d/dementia-role-of-mri.html#i445b124252faf> (sk. 11.01.2015.).
- Battaglia F. P., Benchenane K., Sirota A., Pennartz C. M., Wiener S. I. The hippocampus: hub of brain network communication for memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 2011; 15 (7): 310–318.
- Beresford T. P., Arciniegas D. B., Alfers J., Clapp L., et al. Hippocampus volume loss due to chronic heavy drinking. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 2006; 30 (11): 1866–1870.
- Boyle P. A., Wilson R. S., Aggarwal N. T., et al. Mild cognitive impairment: risk of Alzheimer disease and rate of cognitive decline. *Neurology*, 2006; 67 (3): 441–445.
- Brun A., Englund E. A white matter disorder in dementia of the Alzheimer type: a pathoanatomical study. *Annals of Neurology*, 1986; 19: 253–262.
- Cabeza R. Hemispheric asymmetry reduction in older adults. *Psychology and Aging*, 2002; 17, 85–100.
- Caselli R. J., Locke D. E. C., Dueck A. C., Knopman D. S., et al. The neuropsychology of normal aging and preclinical Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s & Dementia*, 2014; 10: 84–92.

11. Craik F. I. M. On the transfer of information from temporary to permanent memory. *Philosophical transactions of the Royal Society of London*, 1983; Series B, 302: 341–359.
12. Cropley A. J. Creative performance in older adults. *Reflections on educational achievement. Papers in Honour of T. Neville Postlethwaite* Ed. by. W. Bos and R. Lehmann, Munster: Waxmann, 1995 – Pp. 75–87.
13. Davidson P. S. R., & Glisky E. L. Neuropsychological correlates of recollection and familiarity in normal aging. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 2002; 2: 174–186.
14. Dickson D. W., Crystal H. A., Mattiace L. A., Masur D. M., et al. Identification of normal and pathological aging in prospectively studied nondemented elderly humans. *Neurobiology of Aging*, 1992; 13 (1): 179–189.
15. Erickson K. I., Colcombe S. J., Raz N., Korol D. L., et al. Selective sparing of brain tissue in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *Neurobiology of Aging*, 2005; 26 (8): 1205–1213.
16. Erickson K. I., Prakash R. S., Voss M. W., Chaddock L., et al. Aerobic Fitness is Associated With Hippocampal Volume in Elderly Humans. *Hippocampus*, 2009; 19 (10): 1030–1039.
17. Fratiglioni L., & Wang H. X. Brain reserve hypothesis in dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2007; 12: 11–22.
18. Glisky E. L., Rubin S. R., & Davidson P. S. R. Source memory in older adults: an encoding or retrieval problem? *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 2001; 27: 1131–1146.
19. Hasher L., Zacks R. T., & May C. P. Inhibitory control, circadian arousal and age. *Attention and Performance XVII*. Ed. by D. Gopher & A. Koriati. Cambridge: MIT Press, 1999. Pp. 653–675
20. Hawkins H. L., Kramer A. F., & Capaldi D. Aging, exercise, and attention. *Psychology and Aging*, 1992; 7: 643–653.
21. Jack C. R. Jr., Petersen R. C., Xu Y., O'Brien P. C., et al. Rate of medial temporal lobe atrophy in typical aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, 2005; 65 (4): 565–571.
22. Kantarci K., Jack C. R. Jr., Xu Y. C., et al. Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A 1H MRS study. *Neurology*, 2000; 55: 210–217.
23. Kemper S., & Kemtes K. Aging and message production and comprehension. *Cognitive Aging: A Primer* Ed. by. D. Park & N. Schwarz – Philadelphia: Taylor & Francis, 2000. Pp. 197–213.
24. Kensinger E. A. Cognition in aging and age related disease. *Handbook of the Neuroscience of Aging* London, UK: Elsevier Press, 2009.
25. Kramer J. H., Mungas D., Reed B. R., Wetzel M. E., et al. Longitudinal MRI and cognitive change in healthy elderly. *Neuropsychology*, 2007; 21 (4): 412–418.
26. Kramer A. F., Larish J. F., Weber T. A., & Bardell L. Training for executive control: task coordination strategies and aging *Attention and Performance XVII: Cognitive regulation of performance: Interaction of theory and application* Ed. by D. Gopher & A. Koriati. Cambridge: MIT Press, 1999. Pp. 617–652.
27. Lezak M. D., Howieson D. B., Loring D. W. *Neuropsychological Assessment*, 4th ed. Oxford University Press, NY, USA, 2004.
28. Light L. L. The organization of memory in old age. *The Handbook of cognition and aging*. Ed. by. F. I. M. Craik & T. A. Salthouse. Hillsdale: Erlbaum, 1992. Pp. 111–165.
29. Van Oijen M., de Jong F. J., Hofman A., Koudstaal P. J., & Breteler M. M. B. Subjective memory complaints, education, and risk of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 2007; 3: 92–97.
30. Machulda M. M., Ward H. A., Borowski B., et al. Comparison of memory fMRI response among normal, MCI, and Alzheimer's patients. *Neurology*, 2003; 61 (4): 500–506.
31. McDowd J. M., Shaw, & R. J. Attention and aging: A functional perspective. *The Handbook of Aging and Cognition*. Ed. by F. Craik, T. A. Salthouse. 2nd ed. Mahwah: Lawrence Erlbaum Assoc., 2000. Pp. 221–292.
32. Miller L. J., Myers A., Prinzi L., & Mittenberg W. Changes in intellectual functioning associated with normal aging. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 2009; 24 (7): 681–688.
33. Mosconi L., de Santi S., Li Y., et al. Visual rating of medial temporal lobe metabolism in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using FDG-PET. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2006; 33 (2): 210–221.
34. Mungas D., Harvey D., Reed B. R., Jagust W. J., et al. Longitudinal volumetric MRI change and rate of cognitive decline. *Neurology*, 2005; 65 (4): 565–571.
35. Nordberg A. PET imaging of amyloid in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 2004; 3 (9): 519–527.
36. O'Brien J. T., Lloyd A., McKeith I., Gholkar A., et al. A longitudinal study of hippocampal volume, cortisol levels, and cognition in older depressed subjects. *Journal of Psychiatry*, 2004; 161 (11): 2081–2090.
37. Park D. C., Lautenschlager G., Hedden T., Davidson N. S., Smith A. D. & Smith P. K. Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span *Psychology and Aging*, 2002; 17 (2): 299–320.
38. Petersen R. C., Jack C. R. Jr., Xu Y. C., Waring S. C. Memory and MRI-based hippocampal volumes in aging and AD. *Neurology*, 2000; 54 (3): 581–587.

39. Petersen R. C. Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease. *Oxford University Press*, 2003; 1 (14): 254–289.
40. Petersen R. C. J. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 2004; 256 (3): 183–194.
41. Petersen R. C., Smith G. E., Waring S. C., Ivnik R. J., Tangalos E. G. & Kokmen, E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome *Archives of Neurology*, 1999; 56 (3): 303–308.
42. Petersen R. C., Caracciolo B., Brayne C., et al. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *Journal of Internal Medicine*, 2014; 275 (3): 214–228.
43. Raz N., Lindenberger U., Rodrigue K. M., Kennedy K. M., et al. Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cereb Cortex*, 2005; 15 (11): 1676–1689.
44. Raz N., Rodrigue K. M., Head D., Kennedy K. M., Acker J. D. Differential aging of the medial temporal lobe: a study of a five-year change. *Neurology*, 2004; 62 (3): 433.
45. Reichman W. E., Fiocco A. J., Rose N. S. Exercising the Brain to Avoid Cognitive Decline http://www.medscape.com/viewarticle/740651_3 (sk. 05.01.2015.).
46. Sahay A., Scobie K. N., Hill A. S., O'Carroll C. M., et al. Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to improve pattern separation. *Nature*, 2011; 472 (7344): 466–470.
47. Salthouse T. A. Processing capacity and its role on the relations between age and memory. *Memory Performance and Competencies: Issues in Growth and Development* Ed. by F. E. Weinert & W. Schneider. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates, 1995. Pp. 111–125.
48. Sanfey A. G., & Hastie R. Judgment and decision making across the adult life span: a tutorial review of psychological research. *Cognitive Aging: A Primer*. Ed. by D. Park & N. Schwarz. Philadelphia: Psychology Press, 2000. Pp. 253–273.
49. Sattler C., Toro P., Schönknecht P., & Schröder J. Cognitive activity, education and socioeconomic status as preventive factors for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Psychiatry Research*, 2012; 196: 90–95.
50. Schneider B. A., & Pichora-Fuller M. K. Implications of perceptual deterioration for cognitive aging research. *Handbook of Cognitive Aging II*. Ed. by F. I. M. Craik & T. A. Salthouse. Mahwah: Lawrence Erlbaum Associates, 2000. Pp. 155–219.
51. Schuff N., Amend D., Ezekiel F., et al. Changes of hippocampal N-acetyl aspartate and volume in Alzheimer's disease. A proton MR spectroscopic imaging and MRI study. *Neurology*, 1997; 49: 1513–1521.
52. Spalding K. L., Bergmann O., Alkass K., Bernard S., et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell*, 2013; 153 (6): 1219–1227.
53. Sperling R. A., Bates J. F., Chua E. F., et al. fMRI studies of associative encoding in young and elderly controls and mild Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2003; 74 (1): 44–50.
54. Stern Y. Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 2006; 20 (3): 69–74.
55. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurology*, 2012; 11: 1006–1012.
56. Tsang P. S., & Shaner T. L. Age, attention, expertise, and time-sharing performance. *Psychology and Aging*, 1998; 13: 323–347.
57. Wahlund L. O., Julin P., Johansson S. E., et al. Visual rating and volumetry of the medial temporal lobe on magnetic resonance imaging in dementia: a comparative study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2000; 69 (5): 630–635.
58. Wingfield A. Speech perception and the comprehension of spoken language in adult aging. *Cognitive Aging: A Primer*. Ed. by D. Park & N. Schwarz. Philadelphia: Psychology Press, 2000. Pp. 175–195.