

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

ZAKLJUČNA NALOGA

ZAKLJUČNA NALOGA
STARANJE IN KOGNITIVNE SPOSOBNOSTI

LOREDANA BOŽIČ

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

Zaključna naloga

Staranje in kognitivne sposobnosti

(Aging and cognitive abilities)

Ime in priimek: Loredana Božič

Študijski program: Biopsihologija

Mentor:izr. prof. dr. Gorazd Drevenšek

Koper, oktober 2015

Ključna dokumentacijska informacija

Ime in PRIIMEK: Loredana BOŽIČ

Naslov zaključne naloge: Staranje in kognitivne sposobnosti

Kraj: Koper

Leto: 2015

Število listov: 40 Število slik: 2

Število referenc: 65

Mentor: izr. prof. dr. Gorazd Drevenšek

Ključne besede: staranje, kognitivno staranje, kognitivne sposobnosti, starejše osebe, nevrobiologija kognitivnega staranja

Izvleček:

Staranje je zelo kompleksen in kontinuiran proces, ki se prične z rojstvom in zaključi s smrtjo. Senescenca se odvija na ravni posameznih celic, tkiv in organov, saj v njih povzroča številne molekularne in fiziološke spremembe, ki s časom vodijo v zmanjševanje delitev celic, akumulacijo številnih metabolnih produktov ali celično smrt. Nadalje se celična senescenca odraža pri delovanju posameznih organov, kar posledično vodi k postopnemu slabljenju celotnega organizma. Številne biološke teorije staranja poskušajo odkriti in pojasniti zapletene vzroke, ki pospešujejo proces staranja. V nadaljevanju smo se osredotočili predvsem na kognitivno staranje. Predstavili smo vpliv nevrobioloških mehanizmov na ohranjanje oz. upad kognitivnih sposobnosti, ki se odražajo v strukturnih in funkcionalnih spremembah možganov, ohranjeni sposobnosti nevroplastičnosti, škodljivih učinkih vnetnih procesov in stresa. Nekatere kognitivne sposobnosti ostajajo razmeroma stabilne do pozne starosti. Z leti prihaja do upada spominskih sposobnosti, hitrosti procesiranja informacij, sklepanja in prostorskih sposobnosti, kar bistveno ne vpliva na ohranjanje vsakdanje kompetentnosti in samostojnega življenja. Na koncu smo predstavili pristope uporabljene v vedenjsko eksperimentalnih študijah pri proučevanju učinka urjenja kognitivnih sposobnosti pri starejših osebah. Omejili smo se na kognitivni trening z urjenjem strategij, intervencije s telesno aktivnostjo in multimodalni pristop. Vsi trije pristopi kažejo na pomembno izboljšanje specifičnih kognitivnih sposobnosti, vendar je opaziti le zmeren prenos učinka teh urjenj na opravljanje vsakodnevnih dejavnosti.

Key words documentation

Name and SURNAME: Loredana BOŽIČ

Title of the final project paper: Aging and cognitive abilities

Place: Koper

Year: 2015

Number of pages: 40 Number of figures: 2

Number of references: 65

Mentor: Assoc. Prof. Gorazd Drevenšek, PhD

Keywords: aging, cognitive aging, cognitive abilities, elderly, neurobiology of cognitive aging

Abstract:

Aging is a very complex and continuous process, which begins with the birth and ends with death. Senescence occurs on a level of individual cells, tissues and organs, where it affects many molecular and physiological changes that over the time lead to reduction of cell division, accumulation of a number of metabolic products or even necrobiosis. Furthermore, cellular senescence is reflected in functioning of individual organs, which in turn leads to a gradual weakening of the whole organism. Many biological theories of aging are trying to discover and explain complex reasons that contribute to accelerating process of aging. In the present work we focus mostly on cognitive aging. We presented the influence of neurobiological mechanisms on maintaining or declining cognitive abilities, which are reflected in structural and functional changes in the brain, preserved ability of neuroplasticity as well as the harmful effects of inflammatory processes and stress. Some cognitive abilities remain relatively stable till an old age. Over the years, there is a decline in memory capacity, speed of information processing, reasoning and spatial ability, which does not affect significantly on every day competence and independent living. Finally, we present the approaches used in behavioral-experimental studies of the effect of cognitive abilities training in elderly people. We focused on cognitive strategy-based training, exercise intervention and multimodal approach. All three approaches show a significant improvement in specific cognitive abilities, but there has only been detected a moderate effect transfer from these exercises to everyday life performance.

Zahvala

Zahvaljujem se mentorju izr. prof. dr. Gorazdu Drevenšku za usmerjanje, pomoč in nasvete pri pisanju zaključnega dela.

Zahvaljujem se družini za vso podporo, razumevanje in potrpežljivost, ki sem jo bila deležna tekom študija in pisanja zaključne naloge.

Zahvaljujem se vsem prijateljem, ki so verjeli vame in me zaradi pomanjkanja prostega časa med študijem niso pozabili. Posebno zahvalo namenjam Nikolini in Tanji za pomoč, nasvete in spodbudne besede, ko sem jih najbolj potrebovala.

Kazalo vsebine

1	UVOD.....	1
2	STARANJE ORGANIZMA.....	3
3	CELIČNA SENESCENCA	5
4	BIOLOŠKE TEORIJE STARANJA	7
4.1	Evolucijske teorije.....	7
4.1.1	Teorija akumulacije mutacij.....	7
4.1.2	Teorija antagonistične pleiotropije.....	8
4.2	Celične teorije.....	8
4.2.1	Teorija krajšanja telomer.....	8
4.2.2	Teorija prostih radikalov.....	9
4.3	Molekularne teorije.....	10
4.3.1	Teorija somatskih mutacij.....	10
4.3.2	Teorija omejitve kodona.....	10
4.3.3	Teorija genske regulacije.....	10
4.4	Sistemske teorije.....	10
4.4.1	Nevroendokrina teorija.....	11
4.4.2	Imunološka teorija.....	11
5	KOGNITIVNO STARANJE.....	13
5.1	Kognitivna rezerva.....	13
6	NEVROBIOLOGIJA KOGNITIVNEGA STARANJA	15
6.1	Možgansko staranje.....	15
6.2	Možganska plastičnost.....	16
6.3	Vnetni procesi.....	17
6.4	Stres in glukokortikoidi (GK).....	17
7	KOGNITIVNE SPOSOBNOSTI V POZNI STAROSTI.....	19
7.1	Zaznavne sposobnosti.....	19
7.2	Pozornost.....	20
7.3	Spomin.....	20
7.3.1	Senzorni spomin.....	21
7.3.2	Kratkoročni spomin.....	21
7.3.3	Delovni spomin.....	22
7.3.4	Dolgoročni spomin.....	22
7.4	Izvršilne (eksekutivne) funkcije.....	23
7.5	Inteligentnost.....	24

7.5.1 Fluidna in kristalizirana inteligentnost.....	25
8 PRISTOPI K OHRANJANJU KOGNITIVNIH SPOSOBNOSTI	26
8.1 Kognitivni trening.....	26
8.2 Telesna vadba.....	27
8.3 Multimodalni pristopi.....	29
8.3.1 Multiple strategije s psihosocialnimi intervencijami.....	30
8.3.2 Računalniški kognitivni trening.....	30
8.3.3 Prostovoljstvo in učenje novih dejavnosti.....	31
9 SKLEPI.....	33
10 VIRI.....	36

Kazalo slik

<i>Slika 1.</i> Starostni fenotip celice povzročen s številnimi dražljaji (povzeto po Campisi idr., 2013).....	6
<i>Slika 2.</i> Grafični prikaz razdelitve različnih vrst spomina (povzeto po Kavčič, 2015).....	21

Seznam kratic

ACTIVE – študija Zahtevnejša kognitivna vadba za neodvisno in vitalno starost (ang. The Advancet Cognitive Training for Independent and Vital Eldery)

ATCH – hormon adrenokortikotropin (ang. adrenocorticotropic hormone)

BDNF – nevrotrofični dejavnik možganskega izvora (ang. brain-derived neurotrophic factor)

CRF - kortikotropin sproščujoč dejavnik (ang. corticotropin releasing factor)

GK - glukokortikoidi

HPA – hipotalamo-hipofizno-adrenalna os (ang. hypothalamo-pituitary-adrenal axis)

IL-1, 2 – interlevkin 1, 2

ROS – reaktivni kisikovi radikali oz. zvrsti (ang. Radical oxygene species)

SLS - Longitudinalna seattleska študija (ang. Seattle Longitudinal Study)

TNF- α – dejavnik tumorske nekroze - alfa (ang. tumor necrosis factor - alpha)

1 UVOD

Zaradi izboljšanih življenjskih razmer se človekova povprečna življenjska doba podaljšuje. Vse kaže, da se bo ta trend nadaljeval tudi v prihodnosti, zato bo v naši družbi prisotnih vedno več starejših oseb. Dejstvo je, da se staranju populacije ne da izogniti. Vedno več problematike v povezavi s staranjem populacije se pojavlja na različnih področjih, tako na ekonomskem, socialnem kot tudi na zdravstvenem, hkrati pa predstavlja izziv, s katerim se bomo morali v bodoče v naši družbi soočiti.

Kaj je staranje? Odgovoriti na to vprašanje je vse prej kot enostavno. Kljub številnim različnim pogledom na proces staranja, še vedno nimamo dokončne opredelitve. Vsekakor je to kompleksen in kontinuiran proces, ki nas spremlja od rojstva do smrti. Staranje je splošno opredeljeno kot splet bioloških procesov, ki vodijo v upad fizioloških funkcij organizma, postopno odpovedovanje homeostaze, kljub odsotnosti bolezni in zmanjšane sposobnosti prilagoditve na stres, dokler se na koncu ne zaključijo s smrtjo. Proces staranja zajema vse spremembe v organizmu, ki se pojavljajo tekom celotnega življenja (Serša, 2007). Vendar starostnih sprememb ne smemo enačiti z bolezenskimi spremembami, čeprav težko ločimo razliko med njimi, saj se s starostjo povečuje tveganje za razvoj določenih bolezni (npr. upad kognitivnih sposobnosti je starostna sprememba, demenca pa bolezenska) (Gošnak Dahmane in Ribarič, 2006).

V procesu staranja se medsebojno prepletajo različni dejavniki, ki povzročajo velike individualne razlike, kajti vsaka oseba se stara na svojstven način. Polšak in Lampe (2011) navajata, da na potek staranja vplivajo trije dejavniki in sicer: genska predispozicija, na katero nimamo vpliva, okolje v katerem živimo, na katerega lahko le delno vplivamo, in življenjske navade, na katere lahko bistveno vplivamo.

Z daljšanjem življenjske dobe se nam odpira pomembno vprašanje, ali bodo ljudje ostali telesno in duševno učinkoviti vso starost. Pri obravnavi uspešnega (zdravega) staranja je prihajalo do paradoksa, kajti na eni strani so se številne znanstvene vede ukvarjale s tem, kako podaljšati človekovo življenjsko dobo, po drugi strani pa se je premalo pozornosti posvečalo opredelitvi in razumevanju dejavnikov uspešnega kognitivnega staranja. Fukuyama (2003) kritično ugotavlja, da so številni dosežki v medicini sicer povečali kakovost življenja starejših oseb, vendar so nekaterim zgolj podaljšali življenje. Povzročili naj bi nastanek dveh skupin starejših oseb. V prvo skupino sodijo osebe, ki so razmeroma zdrave, aktivne ter ohranjajo neodvisnost pozno v starost, v drugo pa osebe, pri katerih prihaja do telesnega in umskega upada, zaradi česar so obsojene na vegetiranje in odvisnost od drugih pozno v starost.

Vendar se danes vedno več pozornosti posveča kognitivnemu staranju, saj predstavlja glavno sestavino uspešnega splošnega staranja. Kognitivno staranje se nanaša na upad kognitivnih funkcij, ki se jih pripisuje normalnemu procesu staranja. Opazno je, da staranje prizadene različne kognitivne sposobnosti, kot so npr. hitrost obdelave informacij; zaznavne, spoznavne, verbalne in orientacijske sposobnosti; spomin; izvršilne sposobnosti; sposobnost reševanja problemov itd. Vsekakor je ohranitev uma skozi celo življenje ena izmed najpomembnejših komponent zdravja (Kavčič, 2015). Poleg tega višja kognitivna zmogljivost starostnikom lajša staranje ter jim podaljšuje čas samostojnega življenja in opravljanje vsakodnevnih dejavnosti.

Namen teoretske zaključne naloge je na podlagi pregledane strokovne literature predstaviti proces staranja z nevrobiološkega vidika, ugotoviti nekatere nevrobiološke mehanizme kognitivnega staranja, opisati spremembe kognitivnih sposobnosti pri starejših odraslih in predstaviti različne pristope novejših vedenjsko eksperimentalnih raziskav pri proučevanju ohranjanja kognitivne učinkovitosti v starosti.

V zaključni nalogi smo si zastavili naslednje cilje:

- Pojasniti proces staranja na podlagi bioloških teorij, predstaviti celične osnove senescence in biološke procese, ki so udeleženi v procesu staranja.
- Pojasniti vpliv nevrobioloških mehanizmov na kognitivno staranje.
- Opisati spremembe oz. upad kognitivnih sposobnosti, do katerih prihaja v normalnem procesu kognitivnega staranja.
- Predstaviti različne pristope vedenjsko eksperimentalnih študij pri proučevanju učinka urjenja kognitivnih sposobnosti pri starejših osebah, ugotoviti učinkovitost le-teh in ugotoviti prenos učinka urjenja na izvajanje vsakodnevnih nalog pri zdravih starejših osebah.

2 STARANJE ORGANIZMA

Staranje je možno opredeliti z različnimi fiziološkimi spremembami v organizmu, ki povzročajo funkcionalni upad, povečujejo dovzetnost za številne bolezni in se na koncu konča s smrtjo (López-Otín, Blasco, Partridge, Serrano in Kroemer, 2013). Gre za intrinzičen, nepovratni proces, v katerem se zaradi starostnih sprememb povečuje ranljivost in izgublja sposobnost preživetja (de Magalhaês, 2014).

Proces staranja lahko izhaja iz sprememb, ki se zaradi notranjih celičnih mehanizmov pojavljajo vzporedno v različnih tkivih, ali pa prevladujejo le v enem. Glede tega se mnenja avtorjev zelo razlikujejo. Mattson, Duan in Maswood (2002) nakazujejo na vlogo možganov v procesu staranja in določanju življenjske dobe. Pomembno vlogo pri tem določajo signalne poti, ki s spremembo ravni hormonov sodelujejo v perifernem in centralnem živčnem sistemu pri odzivu na stres, uravnava energetskega metabolizma in regeneracijski sposobnosti celic. Nasprotno pa Kirkwood in Kowald (1997) ugotavljata, da številni mehanizmi staranja delujejo vzporedno, zajemajo posledice napačnega delovanja mitohondrijev, okvarjenih proteinov, prostih radikalov in zaščitnih učinkov antioksidantov. De Magalhaês (2014) ugotavlja, da staranje povzročajo spremembe v notranjosti celic oz. celična senescenca, ki jo bomo podrobno opisali v nadaljevanju.

Proces staranja prizadene celoten organizem, čeprav se notranji organi in tkiva starajo različno hitro. Med posamezniki prihaja do velikih individualnih razlik, predvsem zaradi genetske predispozicije, vpliva okolja in življenjskega sloga posameznika (Pečjak, 1998). Številni fiziološki procesi vpleteni v proces staranja povzročajo nastanek različnih bolezni in obratno številne bolezni pospešujejo staranje. Staranje povzroča manjšo elastičnost in fleksibilnost tkiv, predvsem tistih, ki vsebujejo največ kolagena (npr. očesna leča). Slabša elastičnost pa povzroča okvare drugih tkiv in notranjih organov ter zmanjšuje njihovo funkcionalnost (Serša, 2007). Tako z leti prihaja do upadanja sposobnosti senzornih organov, zmanjšanja kostne in mišične mase, upočasnitve presnove, oslabitve srčne mišice, podaljševanja reakcijskih časov, motenj nekaterih spominskih funkcij, atrofije možganskega tkiva, usihanja spolne aktivnosti itd. (de Magalhaês, 2014). V poznih srednjih letih in zgodnji starosti te spremembe ne vplivajo bistveno na življenjske funkcije, usodnejše so lahko v pozni starosti.

Pomemben dejavnik staranja je slabljenje imunskega sistema. Poleg znižane imunske sposobnosti so pri starejših pogosti tudi vnetni procesi, ki še dodatno pospešujejo proces staranja. Vnetje je sicer naravni obrambni mehanizem, potreben za spopadanje z različnimi antigeni ter je ključnega pomena za preživetje. Vendar dolgotrajna izpostavljenost

različnim antigenom privede do kroničnih vnetij, ki pri starejših prispevajo k večji obolevnosti in umrljivosti. Vnetje povezano s starostjo oz. »inflammaging« predstavljata le del imunosenescence in označuje uravnavanje vnetnega odziva, kar ima za posledico nizko intenziven vnetni proces. Vnetja, poškodovana tkiva in oksidativne poškodbe zaradi nastanka reaktivnih kisikovih zvrsti (ROS), povzročajo povečano sproščanje proinflammatoryh citokinov iz celic prirojenega in pridobljenega imunskega sistema. Sledi ponovno modeliranje delovanja imunskega sistema, ki daje prednost kroničnim vnetjem. Tako nastane začaran krog, kjer istočasno poteka nastajanje patoloških sprememb, ki povzročajo poškodovanost tkiv in zdravljenje le-teh (Baylis, Bartlett, Patel in Roberts, 2013).

Pri prehodu v tretje življenjsko obdobje se starostniki vedno bolj srečujejo s travmatičnimi in stresnimi dogodki, kot je na primer smrt partnerja, soočanje z boleznimi, ali odhod v dom za starejše občane. S staranjem se zmanjšuje sposobnost prilagoditve na stres, kar vodi v rušenje že tako občutljivega homeostatskega ravnovesja in posledično v večjo obolevnost ter nadalje v smrt (Sreša, 2007).

3 CELIČNA SENESCENCA

Proces staranja ne prizadene samo notranjih organov in tkiv, temveč se odvija tudi v posameznih celicah. Izraz senescenca (*lat. senex* – star) se nanaša na proces, v katerem celica izgubi svojo sposobnost rasti, delitve in funkcije. Hkrati pa izraz senescenca lahko uporabljamo tudi kot sopomenko za staranje (Campisi in d'Adda di Fagagna, 2007).

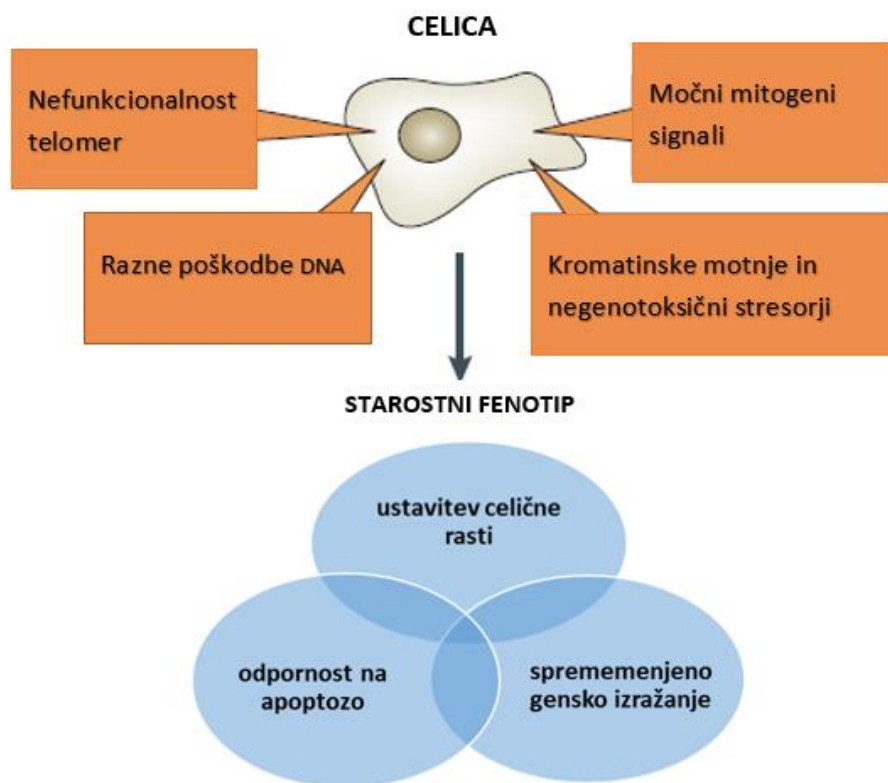
Med začetnike celične senescence spada Hayflick (1965, po Weinert in Timiras, 2003), ki je celično senescenco opisal kot proces, v katerem je število delitev človeških fibroblastov v kulturi celic omejeno. Kasnejše ugotovitve so pokazale, da je omejenost celičnih delitev posledica krajšanja telomer. Z vsako delitvijo somatske celice se izgubi od 50 do 200 baznih parov iz telomerne regije DNA (d'Adda di Fagagna, Teo in Jackson, 2004).

Na celično senescenco vpliva tudi proces apoptoze, ki se nanaša na programirano celično smrt v določeni dobi. Apoptoza je normalen celični proces, ki omogoča odstranjevanje poškodovanih ali odvečnih celic brez škodljivih posledic za ostale zdrave celice. Proces apoptoze se sproži s fiziološkim dražljajem in praviloma poteka brez vnetja. S starostjo se celična občutljivost na apoptotske dražljaje zmanjšuje ali celo narašča število na dražljaje popolnoma neodzivnih celic, kar vodi do motenega delovanja organa (Gošnjak Dahmane, 2006). Kot primer so rakave celice, ki bi morale odmreti, se pa razvijajo in širijo naprej na sosednja tkiva; pri Alzheimerjevi bolezni zaradi nakopičenega amiloida v možganih do apoptoze prihaja prezgodaj.

Weinert in Timiras (2003) navajata, da se celična senescenca lahko pojavi kot odziv na različne molekularne dogodke. Razlikujeta med celičnim staranjem, ki je posledica celične delitve (replikacijska senescenca) in staranjem, ki ga povzroča celični stres.

Danes vemo, da obstajajo še številni dejavniki, ki vplivajo na celično staranje (Slika 1). Mednje sodijo razne poškodbe DNA, ki se akumulirajo skozi celotno življenje. Povzročajo jih številni eksogeni in endogeni dejavniki, kot so na primer UV žarki, kajenje, ROS, replikacijske napake DNA, mutacije. Prekomerna poškodovanost in nezadostnost samopopravljalnih mehanizmov DNA pa vodi v senescenco (López-Otín idr., 2013). Prav tako so v celično senescenco vključeni močni mitogeni signali, vključno s tistimi, ki vodijo v karcinogenost. Celično senescenco spremljajo tudi kromatinske motnje, ki spremenijo izražanje genov. Odziv celice na različne stresorje se odraža v presenetljivi spremenjenosti celičnega fenotipa. Ta zajema nesposobnost celične rasti, kljub temu, da je še vedno metabolno aktivna. Čeprav je celica izpostavljena znanim fiziološkim dražljajem, do

proliferacije ne prihaja več. Poleg tega je za celično senescenco značilna še odpornost na apoptozo in številne spremembe v genskem izražanju (Campisi idr., 2007).



Slika 1. Starostni fenotip celice povzročen s številnimi dražljaji (povzeto po Campisi idr., 2013).

Brez dvoma se s staranjem število senescentnih celic v organizmu povečuje, zato je splošna domneva, da celična senescenca prispeva k procesu staranja. Vendar je potrebno omeniti tudi njeno dvojno vlogo. V mlajših organizmih celična senescenca deluje varovalno, kajti z zavrtjem proliferacije poškodovanih celic varuje organizem pred rakom in vzpostavlja homeostazo v tkivih. V starejših organizmih pa številne poškodbe in nesposobnost regeneracije celic škodljivo vplivajo na tkiva, homeostazo ter tako pospešujejo staranje (López-Otín idr., 2013).

4 BIOLOŠKE TEORIJE STARANJA

Biološke teorije staranja poskušajo odkriti in pojasniti zapletene vzroke, ki pospešujejo proces staranja. Kljub temu etiologija staranja še vedno ni povsem jasna, prav tako nobena od teorij ni popolnoma sprejeta. Nekatere biološke teorije temeljijo na predpostavki, da je proces staranja predvsem posledica interakcije z okoljem, druge pa poudarjajo pomen genetike (de Magalhaes, 2014). Vendar v procesu staranja nenehno prihaja do interakcije med okoljskimi dejavniki in genetsko predispozicijo posameznika.

V zadnjih letih se staranje obravnava kot kompleksen, multifaktorski proces. Različne biološke teorije se med seboj ne izključujejo, temveč opisujejo značilnosti procesa staranja samostojno ali v kombinaciji z drugimi teorijami. Tako prihaja do prekrivanja teorij na različnih ravneh, kajti starostne spremembe povzročene zaradi molekularnih dogodkov lahko povzročijo celične spremembe ter nadalje sprožijo odpoved notranjega organa ali sistema. Le s preučevanjem interakcij med genetskimi, okoljskimi in stohastičnimi vzroki staranja se lahko doseže celovito razumevanje procesa staranja (Weinert idr., 2003).

Zaradi številčnosti bioloških teorij staranja smo se v nadaljevanju omejili le nekatere najpomembnejše sodobne teorije.

4.1 Evolucijske teorije

Evolucijske teorije staranja poskušajo razložiti razlike v procesu staranja med različnimi biološkimi vrstami in iskanje povezav med mutacijami in naravno selekcijo (Gavrilov in Gavrilova, 2002). Delovanja določenega organizma se kaže v njegovem uspešnem prilagajanju na okolje ter ohranitvi dovolj visoke rodnosti v številu, ki omogoča nadaljnjo razmnoževanje (Grubič, 2005). Staranje je v evolucijskem smislu posledica zmanjševanja selekcijskega pritiska, ki je v plodnem obdobju najmanjši, v starosti pa se postopno zmanjšuje (Polšak idr., 2011).

4.1.1 Teorija akumulacije mutacij

Peter Medawar (1952, po Gavrilov idr., 2002) v teoriji akumulacije mutacij meni, da je staranje stranski produkt naravne selekcije. Iz evolucijskega vidika s staranjem prihaja do upadanja moči naravne selekcije, saj starejši organizmi zelo malo prispevajo k številu potomcev. Reprodukcijska verjetnost je najbolj verjetna pri mladih osebkih, nakar se zaradi številnih notranjih (senescence) in zunanjih (nesreče, plenilci) dejavnikov poveča verjetnost nastopa smrti osebkov. Škodljive mutacije izražene v mladosti bodo negativno vplivale na nadaljnjo

razmnoževanje, nasprotno pa izraženost le-teh v starosti kaže nevtralnost do naravne selekcije, saj so se njihovi geni že prenesli v naslednjo generacijo (prav tam). Na primer, bolniki s progerijo¹ v povprečju preživijo le približno 13 let (Sinha, Ghosh in Raghunath, 20014), torej se zaradi prezgodnje smrti njihovi mutirani geni ne prenašajo v naslednje generacije. Nasprotno pa velja za Alzheimerjevo bolezen, ta se pojavi šele pri starejših odraslih, s tem pa je omogočeno prenašanje škodljivih genov v naslednje generacije (Le Bourg, 2001). Če poenostavljeno povzamemo, teorija kopičenja mutacij razlaga, da se pogostost genetskih bolezni s starostjo povečuje.

4.1.2 Teorija antagonistične pleiotropije

Teorija antagonistične pleiotropije, katere začetnik je George C. Williams, temelji na predpostavki, da staranje nastane zaradi pleiotropnega učinka nekaterih genov, za katerega je značilno koristno delovanje v mladosti in škodljivo delovanje v pozni starosti (de Magalhaes, 2014). Za pleiotropijo je značilno, da gen ne vpliva samo na eno lastnost, temveč na več lastnosti organizma. Nadalje pa lahko pleiotropni učinek vpliva na antagonističen (nasprotni) način na posamezni organizem. Tako imenovani pleiotropni geni se bodo ohranjali v populaciji predvsem zaradi njihovega pozitivnega učinka na mlajše organizme in se bodo z reprodukcijo prenašali naprej na naslednje generacije. Negativni učinki le-teh pa bodo opazni šele kasneje tekom procesa staranja (Gavrilov idr., 2002). Zanimiv primer antagonistične pleiotropije se nanaša na replikacijsko celično senescenco, za katero je znano, da zaustavljena celična rast lahko zatre tumorogenezo v mladem organizmu, pri starejšem pa spodbudi proliferacijo malignih celic in s tem nastanek raka (Krtolica, Parrinello, Lockett, Desprez in Campisi, 2001).

4.2 Celične teorije

Celične teorije staranja ugotavljajo, kateri mehanizmi procesa staranja se odvijajo na celični ravni, kajti predvidevajo, da skrivnost staranja tiči predvsem v spremenjenem delovanju in strukturi celic.

4.2.1 Teorija krajšanja telomer

Ta teorija predpostavlja, da je celično staranje posledica izgube telomer, to so specializirane strukture, sestavljene iz ponavljajočega zaporedja DNK, ki se nahajajo na terminalnem delu linearnih kromosomov ter jih varujejo pred poškodbami. Zaradi

¹ Progerija je zelo redka genetska bolezen s smrtnim izidom, ki povroča prezgodnje staranje pri otrocih.

krajšanja telomer se pri vsaki delitvi celic na koncu kromosoma izgubi del DNK (Weinert idr., 2003). S krajšanjem DNK pa prihaja do izgub in poškodb številnih genov, ki so esencialnega pomena za normalno delovanje organizma. Nekateri domnevajo, da krajšanje telomer vpliva na genetsko uro in določa replikacijski potencial celice, ki se s starostjo zmanjšuje (Pečjak, 2007). Kadar dolžina telomer postane kritična, se v celici sprožijo mehanizmi, ki zaustavijo cikel celične delitve. Celice sicer lahko proizvedejo encim telomerozo, ta spodbuja ponovno rast telomer ter s tem vpliva na upočasnitev staranja. Žal je pa je proizvodnja encima telomerase premajhna (razen v izvornih celicah), da bi lahko vplivala na daljšanje telomer. Pomanjkljivost te teorije se izkazuje v tem, da ne more pojasniti staranja postmitotičnih celic (npr. živčnih in mišičnih), za katere je značilna izgubljena delitvena sposobnost že pred rojstvom. Številne starostne degenerativne bolezni nastanejo tudi zaradi staranja teh celic (Poljšak, 2012).

4.2.2 Teorija prostih radikalov

Med najbolj znane teorije staranja zagotovo sodi teorija prostih radikalov, ki razlaga, da je proces staranja posledica delovanja prostih radikalov na celični ravni. Prosti radikali so kemijske zvrsti z neparnimi elektroni, ki zaradi visoke reaktivnosti pritegnejo dodatni elektron, kar jim zagotavlja večjo stabilnost. Nastanejo kot stranski produkt presnovnih procesov, v katerih celice iz zaužite hrane in kisika proizvajajo energijo. Številne oskidoredukcijske transformacije povzročajo nastanek različnih metabolnih produktov, med katerimi posebno izstopajo reaktivne kisikove zvrsti (ROS) (Gošnjak Dahmane idr.2006). Na nastanek prostih radikalov pa vplivajo tudi številni okoljski dejavniki, kot so onesnaženo okolje, ozon, UV-sevanje, pesticidi in še številni drugi. Proste radikale uspešno nevtralizirajo antioksidanti, ki so zaviralci oksidacijskih procesov. Kadar v našem telesu antioksidantna obramba ne deluje najbolj optimalno, jo najprej poskusimo izboljšati z uravnoteženo prehrano polno antioksidantov. Oksidativni stres v celici nastopi zaradi neučinkovitosti antioksidantnih obrambnih sistemov in povečanega nastajanja ROS. Zaradi povečane reaktivnosti ROS v celici prihaja do poškodb lipidov, proteinov in DNK, kar vodi v nepravilno delovanje tkiv, organov in poslabšajo stanje celotnega organizma. Oksidativne poškodbe se v celicah z leti kopičijo, pospešujejo proces staranja, povzročajo nastanek številnih degenerativnih starostnih bolezni, vplivajo na upad imunskega sistema in disfunkcijo možganov (Poljšak, 2012).

4.3 Molekularne teorije

4.3.1 Teorija somatskih mutacij

Po tej teoriji je staranje posledica kopičenja mutacij v genetskem materialu somatskih celic. Predvsem kopičenje naključnih mutacij povzroča neaktivnost genov, ki so pomembni za delovanje somatskih celic v različnih organskih sistemih. Posledica je zmanjšana sposobnost delovanja organov; ko njegova funkcija pade pod kritično raven, nastopi smrt. Somatske mutacije igrajo pomembno vlogo pri staranju in številnih s starostjo povezanih boleznih, kot so rak in nevrodegenerativne bolezni (Kennedy, Loeb in Herr, 2012).

4.3.2 Teorija omejitve kodona

Teorija omejitve kodona razlaga, da prihaja do napak v procesu translacije mRNA, kjer se zaporedje tripletov nukleotidov (kodonov) mRNA prevaja v zaporedje aminokislin sintetiziranega proteina. Sposobnost celice za natančno dekodiranje tripletnih kodonov v mRNA s starostjo upada. Tako prihaja do napak v proteinih, ki so v začetku lahko zelo majhne, vendar kasneje nefunkcionalnost le-teh lahko povzroči celično smrt (Carey in Zou, 2007).

4.3.3 Teorija genske regulacije

Starostne spremembe nastanejo zaradi spremenjenega izražanja določenih genov po doseženi reprodukcijski zrelosti. Čeprav vsaka celica vsebuje genske informacije, v njej ne prihaja do izražanja vseh genov naenkrat. Z uravnavo genskega izražanja dosegamo raznolikost proteinskih funkcij v različnih razvojnih obdobjih. Genska uravnava poteka na stopnji transkripcije znotraj celice, ki omogoča izražanje samo nekaterih specifičnih genov. Tako naj bi po doseženi reprodukcijski zrelosti prišlo do ugašanja nekaterih genov, kar povzroča upad nekaterih funkcij ter aktivacijo neželenih genov, ki odražajo razne starostne spremembe (prav tam).

4.4 Sistemske teorije

Proces staranja te teorije povezujejo z upadom organskih sistemov, ki imajo v organizmu funkcijo nadzora in vzdrževanja ostalih sistemov in sposobnost prilagajanja okolju v katerem živijo. Živčni, endokrini in imunski sistem odigra pomembno vlogo pri

usklajevanju delovanja sistemov in njihove odzivnosti na zunanje in notranje dražljaje (Weinert idr., 2003).

4.4.1 Nevroendokrina teorija

Zaradi starostnih sprememb v organizmu prihaja do spremenjenega delovanja živčnega sistema, kar privede do porušenega ravnovesja pri izločanju hormonov (Poljšak, 2012). Aktivnost živčnega sistema povzroča in uravnava sproščanje hormonov, ki vplivajo na številne življenjsko pomembne funkcije, kot so razmnoževanje, rast, razvoj in prilagoditvene sposobnosti na stres. Sestavni del te teorije predstavlja delovanje hipotalamo-hipofizno-adrenalne (HPA) osi, ki zagotavlja ohranjanje in vzdrževanje notranjega ravnovesja (homeostaze), kljub nenehnim spremembam v okolju. Neprestano izpostavljenost stresu zaradi številnih fizičnih, bioloških in čustvenih dražljajev privede do oslabljenih prilagoditvenih sposobnosti, številnih bolezni in smrti. Potemtakem naj bi staranje povzročalo upadanje sposobnosti spoprijemanja s stresom (Weiner idr., 2003). Zunanji dražljaji se prek možganske skorje prenesejo v hipotalamus, ki z izločanjem kortikotropin sproščujočega dejavnika (CRF) sproži delovanje HPA osi v telesu. Nato se iz hipofize v kri sprosti hormon adrenokortikotropin (ATCH), ta pa vpliva na izločanje kortizola in glukokortikoidov iz nadledvične žleze, ki v stresni situaciji odigrajo pomembno vlogo pri mobilizaciji energije potrebne za »boj ali beg«. V normalnih okoliščinah povišane stopnje glukokortikoidov v krvi vplivajo na zmanjšanje CRF-ja iz hipotalamusa in istočasno vplivajo na hipokampus, da zavre delovanje HPA osi. Temu procesu pravimo dvojna negativno povratna zanka (Meyer in Quenzer, 2005). V primerih daljše izpostavljenosti hudim stresnim situacijam, kljub visoki stopnji glukokortikoidov v krvi (vključno s kortizolom), se povratna zanka ne sproži in ne zavre delovanja HPA osi, kar s časom povzroči številne motnje in bolezenska stanja. Stalna visoka raven kortizola pospešuje staranje, vpliva na povišanje krvnega tlaka, krvnega sladkorja, utišanje imunskega odziva na vnetje (imunosupresijo) (Poljšak, 2012) in povzroča nevrotoksičnost (Sapolsky, 1992, po Weinert idr., 2003).

4.4.2 Imunološka teorija

Ta teorija temelji na dejstvu, da je proces staranja posledica upadanja sposobnosti imunskega sistema (Poljšak in Lampe, 2011). Delovanje imunskega sistema sproža različne obrambne mehanizme, ki jih delimo na prirojene in pridobljene. Pri starejših osebah se pešanje imunskega sistema oz. imunosenescenca odraža v zmanjšani sposobnosti zaznavanja antigenov, zmanjšani sposobnosti tvorjenja protiteles, povečani dovzetnosti za kronična vnetja, neprepoznavanje lastnih starajočih celic (npr. rak) in večji dovzetnosti za avtoimunske bolezni, kjer imunski sistem lastne celice prepozna kot tuje. Tekom staranja

prihaja do upada učinkovitosti različnih imunskih odzivov. Najpomembnejši imunski organ v mladosti je timus ali priželjc, v katerega iz kostnega mozga preko krvi vstopajo nezreli limfociti T, kjer dozori v celice T pomagalke ali citotoksične limfocite T (Ihan, 2000). Timična involucija se prične že v puberteti, svojo najvišjo stopnjo pa doseže v 50. letu starosti ter vpliva na nižjo stopnjo koncentracije hormona timozina, zaradi česar prihaja do postopnega zmanjševanja zrelih limfocitov T (Malaguarnera idr., 2001). V primerjavi z mladim organizmom limfociti T izgubljajo na funkcionalnosti, so manj učinkoviti pri uničevanju nenormalnih celic, kar bi lahko bil vzrok, da se nekatere vrste raka bolj pogosto pojavljajo pri starejših osebah (Serša, 2007).

5 KOGNITIVNO STARANJE

Še vedno ni splošno sprejete opredelitve, ki bi v celoti pojasnila pomen kognitivnega zdravja pri starostnikih oz. kognitivnega staranja. Morda so se še najbolj približali Hendrie in sodelavci (2006), ki so opredelili kognitivno zdravje starostnikov kot razvoj in ohranjanje večdimenzionalne kognitivne strukture, ki omogoča sposobnost ohranjanja socialne povezanosti, smisla življenja, samostojnega delovanja, funkcionalnega okrevanja po bolezni ali poškodbi in učinkovito spoprijemanje s preostalimi funkcionalnimi primanjkljaji.

Skozi celotno odraslo dobo se kognitivna funkcionalnost spreminja, nekatere sposobnosti osebe pridobivajo, druge izgubljajo. Za obdobje pozne starosti je značilno predvsem večje izgubljanje in manjše pridobivanje kognitivnih sposobnosti. Hertzog, Kramer, Wilson in Lindenberger (2009) predpostavljajo, da je povečanje kognitivnih sposobnosti odvisno od uspešnega prilagajanja in odprtosti posameznika skozi celotno življenjsko dobo. Vendar so zgornje meje zmogljivosti omejene zaradi udeležnosti bioloških dejavnikov v procesu staranja. Samo po sebi se postavlja vprašanje, kolikšna je prilagodljivost teh biološko opredeljenih omejitev? Številne raziskave so pokazale, da kljub staranju, možgani ohranijo sposobnost nevroplastičnosti, nastajanja novih nevronov in sinaptičnih povezav (Greenwood, 2007; Kempermann, 2008). Biološko staranje sicer omejuje doseganje višjih ravni kognitivnih sposobnosti, vendar se kljub temu z ustrezno intervencijo lahko izboljšajo tudi v pozni starosti.

Pri osebah v pozni starosti je opaziti velike individualne razlike v kognitivni zmogljivosti. Zakaj pri nekaterih prihaja do večjega upada kognitivnih sposobnosti kot pri drugih, za enkrat še ne znamo natančno pojasniti. Kako uspešno oz. neuspešno je njihovo kognitivno staranje, je odvisno od številnih bioloških, psiholoških in socialnih dejavnikov, ki so jim izpostavljeni tekom celotnega življenja. Zaradi obsežnosti tematike smo se v nadaljnjem delu osredotočili predvsem na nevrobiologijo kognitivnega staranja.

5.1 Kognitivna rezerva

Do raznolikosti v kognitivnih zmogljivostih med posamezniki prihaja tudi zaradi kognitivne rezerve, to je neka vrsta »zaloge«, ki se ustvarja v možganih tekom celega življenja. Kognitivna rezerva omogoča posamezniku, da se bolje spopriema z možganskimi starostnimi spremembami brez izraženega kognitivnega upada (Kavčič, 2015).

Dokazano je, da bolniki v začetnem stadiju Alzheimerjeve bolezni z višjo kognitivno rezervo, izkazujejo manjši kognitivni upad kot bolniki z nižjo rezervo. Katzman s sodelavci (1989, po Scarmeas in Stern, 2003) je opisal primere starejših žensk, pri katerih ni bilo opaziti kognitivnega upada, čeprav so po smrti v možganih odkrili patološke značilnosti Alzheimerjeve bolezni, kar so si razlagali s povečanim številom nevronov in nevronskih povezav. Kognitivna rezerva omogoča uporabo obstoječe umske strategije, pridobljene tekom življenja, uporabo obstoječih nevronskih povezav ali se primanjkljaj nadoknadi s kompenzacijo dodatnih nevronskih mrež. Poleg boljšega umskega delovanja pri posameznikih se z višjo kognitivno rezervo zmanjšuje tveganje za razvoj demence ali pa se klinični znaki pojavijo v kasnejšem življenjskem obdobju (Kavčič, 2015). Različne intervencije usmerjene k izboljšanju kognitivne rezerve so lahko ključni nefarmakološki pristopi pri preprečevanju te bolezni (Tucker in Stern, 2011).

Dejavniki v zgodnjem otroštvu pomembno vplivajo na razvoj kognitivne rezerve, vendar je potrebno poudariti, da ta proces stalno poteka skozi celotno življenjsko dobo, celo v pozni starosti (prav tam). V raziskavi, kjer so proučevali vpliv trinajstih različnih aktivnosti na kognitivno rezervo, so Stern in sodelavci (2001, po Kavčič, 2015) prišli do zaključka, da branje, obiskovanje prijateljev, ogled filmov in obisk restavracij, sproščena hoja in udeležba izletov, pomembno vplivajo na kognitivno rezervo. Če povzamemo, lahko bistveno sami pripomoremo k izgradnji kognitivne rezerve, predvsem z aktivnim načinom življenja, s tem pa vplivamo na dinamiko kognitivnih sprememb, ki so povezane s staranjem.

6 NEVROBIOLOGIJA KOGNITIVNEGA STARANJA

Čeprav natančen potek kognitivnega staranja še vedno ni povsem pojasnjen, so nam danes poznani številni nevrobiološki mehanizmi, ki se odvijajo na celični, molekularni in sistemski ravni in pomembno vplivajo na ohranjanje oz. upadanje kognitivnih sposobnosti pri normativnem² staranju.

6.1 Možgansko staranje

Pri razumevanju kognitivnega staranja ne moremo mimo dejstva, da se z leti starajo tudi naši možgani. Normalno staranje spremljajo številne fiziološke spremembe v možganih, tako strukturne kot funkcionalne. Strukturne spremembe se nanašajo na zmanjšanje volumna možganskega tkiva. Vendar ta proces ne poteka enakomerno v vseh možganskih regijah. Najhitrejši upad je zaznati v frontalnem režnju, kar povzroča številne spremembe v kognitivnem delovanju, kot so zmanjšanje izvršilnih funkcij, motnje spomina, slabše presojanje, zmanjšana hitrost obdelave informacij in celo spremembo osebnosti (Drag in Bieliauskas, 2010). Do številnih starostno povezanih sprememb poleg frontalnega režnja, prihaja tudi v hipokampusu, ki igra ključno vlogo pri učenju ter oblikovanju in utrjevanju spomina. Ni še povsem jasno, ali do strukturnih sprememb prihaja zaradi znatnih izgub celic ali zaradi nevronske atrofije (Kensinger, 2015). V drugih možganskih predelih ta proces poteka počasneje, zato ostajajo dalj časa nespremenjeni (npr. okcipitalni reženj) (Kavčič, 2015).

Atrofija poteka tako v sivini³ kot tudi v belini⁴ možganskega tkiva. Do sprememb v sivini naj bi prišlo zaradi zmanjšanja števila nevronske celice, medtem ko spremembe v belini lahko odražajo aksonske anomalije. To lahko posledično upočasnijo delovanje neurotransmiterjev, s čimer si lahko razlagamo s starostjo povezano kognitivno upočasnitev (Kensinger, 2015). Včasih so predvidevali, da se možganska masa zmanjšuje predvsem na račun odmiranja nevronov. Vendar danes vemo, da zmanjševanje možganske mase povzročajo spremembe v belini možganskega tkiva, zaradi zmanjševanja velikega števila sinaps v nekaterih možganskih predelih. Prav tako številni biokemični mehanizmi s spremenjenim delovanjem encimov in genov vplivajo na delovanje nevronske mreže. Biokemične spremembe v možganih povzročajo tudi kopičenje metabolnih produktov (npr.

² Izraz normativno staranje se nanaša na »zdravo« staranje, do katerega prihaja v normalnem procesu staranja (brez patoloških znakov).

³ V sivini možganskega tkiva (ang. gray matter) so skoncentrirana telesa nevronov.

⁴ Belina možganskega tkiva (ang. white matter) je sestavljena iz aksonov.

plaki pri Alzheimerjevi bolezni) in s tem upočasnitev prenosa nevronskega sporočila (Kavčič, 2015).

6.2 Možganska plastičnost

Značilnosti kognitivnih sposobnosti pri starostnikih so na splošno pripisovali predvsem strukturnim in funkcionalnim starostnim spremembam možganov. Vendar kognitivno staranje ne smemo enačiti samo z izgubami kognitivnih sposobnosti, temveč tudi s sposobnostjo prilagajanja na te izgube. Prav možganska plastičnost oz. nevroplastičnost pa odraža sposobnost prilagajanja možganov, ki se kažejo tako v strukturnih kot tudi v funkcionalnih spremembah (Greenwood, 2007).

Na podlagi novih izkušenj, izzivov ali učenja se prilagoditev možganov kaže z ustvarjanjem novih nevronske mreže. Možganska plastičnost se odvija tudi na nevronske ravni, kajti z novimi informacijami se ustvarjajo nove nevronske povezave (sinapse) (Kavčič, 2015). Torej so v plastičnost vključeni celični in sinaptični mehanizmi. Do prilagoditve staranja možganov lahko pride na podlagi celičnih obrambnih mehanizmov, popravlja DNA, sproščanja nevrotrofinov in spodbujanja nevrogeneze (Greenwood, 2007).

Do nedavnega je v nevroznanosti prevladovalo mnenje, da je nevroplastičnost prisotna le v mlajših možganih. Vendar danes velja, da je nevroplastičnost skupek različnih procesov, ki se odvijajo skozi celotno življenjsko obdobje. Tako lahko kognitivna aktivnost tudi v pozni starosti spodbuja nevronske rast in zmanjšuje s staranjem povezano nevronske atrofije. Nevroplastičnost predstavlja izredno pomemben mehanizem za ohranitev dobro delujočih možganov tudi v starosti (Kavčič, 2015).

S staranjem se nekatere sinaptične povezave uničijo in ta proces imenujemo sinaptična redukcija (krajšanje nevrona, aksonska degeneracija). Izbršejo se šibkejša sinaptična povezava, to so tiste, ki niso aktivne pri prevajanju informacij. Tudi nevroni, ki ne sprejemajo in oddajajo informacij, so uničeni v procesu apoptoze, in s tem tudi vse nevronske povezave. Nasprotno pa nevron v procesu sinaptičnega obrezovanja ne odmre, temveč se odstranijo samo sinaptične povezave, ki niso funkcionalne (Vanderhaeghen in Cheng, 2010). Za močnejša sinaptična povezava je značilno, da se pogosto aktivirajo in s tem utrjujejo. Lahko rečemo, da delovanje poteka po principu »uporabi ali izgubi«.

6.3 Vnetni procesi

Številne eksperimentalne raziskave so pokazale, da je imunski sistem tesno povezan z delovanjem možganov. V kolikor so vnetni procesi dolgotrajni, lahko postanejo škodljivi in pospešujejo kognitivno upadanje predvsem pri starejših (Kavčič, 2015).

Imunski sistem lahko z modulacijo na možgansko delovanje in vedenjske procese vpliva na dva načina, prvič s povzročeno komunikacijo iz perifernega imunskega sistema vpliva na delovanje možganov, in drugič z imunskim signaliziranjem sproži nevronske delovanje znotraj možganov (Yirmiya in Goshen, 2011). Glede na prisotnost oz. odsotnost vnetja ima imunski sistem v interakciji z živčnim sistemom dvojno vlogo. V primeru, ko ni prisotnega vnetja, imunske celice v cerebrospinalni tekočini v interakciji z živčnimi celicami pozitivno vplivajo na spominske procese, učenje, nevroplastičnost in nevrogenezo. V prisotnosti vnetij, nastalih zaradi poškodb ali zaradi izpostavljenosti kroničnemu stresu, prihaja do neravnovesja med imunskim in živčnim sistemom. Zaradi stresa aktiviran imunski sistem povzroči povečano raven citokinov (predvsem IL-1, IL-6, TNF) in prostagladinov E₂ v različnih področjih možganov (hipokampus, hipotalamus, možgansko deblo). Prekomeren stres sproži delovanje HPA osi in simpatičnega živčnega sistema, ki deluje zunaj naše zavesti in oživčuje notranja tkiva in organe (npr. srce, nadledvična žleza, prebavila, ožilje). Visoka raven citokinov, kortizola in monoaminov (noradrenalina, serotonina in dopamina) sproži delovanje različnih celičnih mehanizmov, ki zavirajo nevrogenezo, nevroplastičnost, povzročajo motnje spomina in učenja (prav tam).

Bruunsgaard in sodelavci (1999) so proučevali povezavo med vnetnimi mehanizmi in kognitivnimi funkcijami pri 126-ih stoletnikih in mlajši kontrolni skupini. Udeležencem so v plazmi izmerili koncentracijo TNF- α . To je proinflammatory citokin, ki vzpodbuja sistemsko vnetje in sodeluje pri uravnavanju imunskega odziva. Rezultati so pokazali, da se ravni citokinov (TNF- α , IL-6) s starostjo povečujejo. Ugotovili so tudi, da je visoka raven TNF- α v plazmi povezana z Alzheimerjevo boleznijo in aterosklerozo pri stoletnikih ter pozitivno korelacijo s koncentracijo IL-6 v plazmi. Prišli so do zaključka, da tudi pri navidezno zdravih udeležencih lahko povečano imunsko delovanje in višje stopnje proinflammatory citokinov odražajo patološke procese povezane s staranjem.

6.4 Stres in glukokortikoidi (GK)

Izpostavljenost stresu povzroča aktivacijo HPA osi. Čeprav se z aktivacijo HPA osi sproščajo najrazličnejši hormoni, se bomo v nadaljevanju osredotočili predvsem na stresne hormone iz skupine glukokortikoidov (GK), za katere je dokazano, da odigrajo pomembno

vlogo pri starostnih kognitivnih motnjah. Sinteza GK poteka v nadledvični žlezi, se sprošča direktno v periferni krvni obtok ter zlahka prehaja skozi krvno-možgansko pregrado. Preko številnih GK receptorjev, ki so na široko razpršeni po možganih, GK pomembno vplivajo na njihovo delovanje (Goosens in Sapolsky, 2007), tako v interakciji z različnimi možganskimi strukturami vplivajo na spominske zmogljivosti in povečujejo tveganje za razvoj demence (de Souza-Talarico, Marin, Sindi in Lupien, 2011).

Največ GK receptorjev najdemo v amigdali, kjer poteka obdelava čustvene informacije; v prefrontalnem korteksu, zadolženemu za izvršilne funkcije in hipokampusu, ki ima pomembno vlogo pri učenju in spominu (prav tam). Poleg tega hipokampus sodeluje tudi pri uravnavanju odziva na stres in zaviranju delovanja HPA osi. Zaradi stresa povzročeno nepravilno delovanje hipokampusa poteka na dva načina. Akutni stres povzroči povečano izločanje kortizola in s tem zaviralno deluje na mehanizme v hipokampusu in senčnem režnju, kar povzroča motnje kratkoročnega spomina. Vendar so učinki akutnega stresa kratkotrajni in reverzibilni. Izpostavljenost stresu več mesecev ali celo let pa privede do odmiranja hipokampalnih nevronov v regiji CA3. V odmiranje nevronov so vključeni mehanizmi, ki povzročajo sproščanje GK in aminokislinskih neurotransmiterjev (McEwen, 1998).

Številne raziskave na ljudeh in podganah so pokazale, da povečana HPA aktivnost kolerira s starostnimi kognitivnimi spremembami. Večja kot je bila stopnja kognitivnega upada, večja je bila tudi aktivnost HPA osi (npr. Lupien idr., 1994; Valle idr., 1999). Starejše osebe, pri katerih so več let zapovrstjo izmerili višjo raven bazalnega kortizola, so se slabše odrezale pri nalogah, ki merijo eksplicitni spomin in selektivno pozornost kot starejše z nižjo ravniyo bazalnega kortizola (Lupien idr., 1994).

Posledice kroničnega stresa lahko vodijo v povečano apoptozo novo ustvarjenih nevronov v hipokampusu in s tem v zaviranje nevroplastičnosti in nevrogeneze. Vendar še vedno ni povsem jasna vloga HPA osi pri starostno povezanih kognitivnih spremembah in upadanju nevrogeneze. Ugotovili so, da je zaviranje izločanja kortikosterona pri podganah od srednjih let do konca življenja zmanjšalo upad nevrogeneze in nastanek spominskih motenj. Nasprotno pa so pri starejših podganah, ki so bile doživljenjsko izpostavljene visokim ravnam GK, opazili s staranjem povezane kognitivne motnje in upad nevrogenenze v hipokampusu (Montaron idr., 2006). To dokazuje, da je nevroplastičnost pomembna pri ohranjanju kognitivnih sposobnosti pozno v starost (de Souza-Talarico idr., 2011).

7 KOGNITIVNE SPOSOBNOSTI V POZNI STAROSTI

Spremembe kognitivnih sposobnosti, ki se pojavljajo pri osebah v pozni starosti, predstavljajo sestavni del normalnega procesa staranja. Kljub starosti nekatere sposobnosti ostajajo razmeroma stabilne ali dosežejo manjši upad, kot npr. verbalne sposobnosti. Z leti upadajo hitrost procesiranja informacij, spominskih sposobnostih, sklepanja in prostorskih sposobnosti. Vendar je potrebno poudariti, da normativne spremembe kognitivnih sposobnosti pri starostnikih ne vplivajo bistveno na ohranjanje vsakdanje kompetentnosti in samostojnega življenja (Zupančič, 2009b).

7.1 Zaznavne sposobnosti

Pri starejših osebah prihaja do upada na področju zaznavnih sposobnosti. S staranjem oslabi vidna občutljivost, prihaja do zmanjšane ostrine vida na blizu in daleč, globinskega vida, sposobnost razlikovanja barv in slabšajo se gibalne lastnosti oči. Po petdesetem letu starosti se postopoma slabša sluh, prihaja do upada sposobnosti možganov pri prevajanju glasov v semantične enote. Podobno so prizadeti tudi drugi senzorni organi, vohanje postane manj ostro, okus manj izrazit in poslabša se zaznavanje tipanja (Pečjak, 2007).

Glisky (2007) navaja, da čeprav večina dojema zaznavne sposobnosti kot niz procesov, ki se zgodijo pred kognicijo, so povezave med zaznavanjem in kognicijo še vedno nejasne. Številni dokazi nakazujejo, da na tem področju prihaja do interakcije s »top-down« kognitivnimi procesi, ki vplivajo na zaznavanje, prav tako pa se kaže jasen vpliv zaznavnih procesov na kognicijo.

Baltes in Lindenberger (1997) sta proučevala odnos med senzoričnimi funkcijami (vizualno in slušno ostrino) in inteligentnostjo pri 687 posameznikih. Ugotovila sta, da se je povprečni delež individualnih razlik v intelektualnem delovanju, povezanim z zaznavnim delovanjem, iz 11% v odrasli dobi (od 25 do 69 let) povečal na 31% v pozni odraslosti (od 70 do 103 let). Prišla sta do zaključka, da s starostjo povezano povečanje razlik med senzoričnimi in intelektualnim funkcijami kaže na pomembnost bioloških dejavnikov v procesu staranja. Schneider in Pichora-Fuller (2000, po Glisky 2007) pa razlagata, da so zaznavne in kognitivne sposobnosti del visoko integriranega sistema, ki so vključene v skupni nabor virov pozornosti. Zmanjšanje vidnih in slušnih sposobnosti, ki so bistvenega pomena za opravljanje določenih nalog, bo negativno vplival na delovanje pozornosti in kognicije, kar nakazuje na prepletenost vseh delov sistema.

7.2 Pozornost

Pozornost je kompleksen proces, s katerim aktivno obdelujemo dražljaje zaznane na podlagi naših čutil, že shranjene informacije v spominu ali pridobljene z ostalimi kognitivnimi procesi. Vključeni so tako zavestni kot nezavedni procesi (Sternberg, 2009). Upad pozornosti pri starejših odraslih pa ima lahko daljnosežne posledice, saj lahko vodi v neustrezno in neučinkovito delovanje v vsakdanjem življenju.

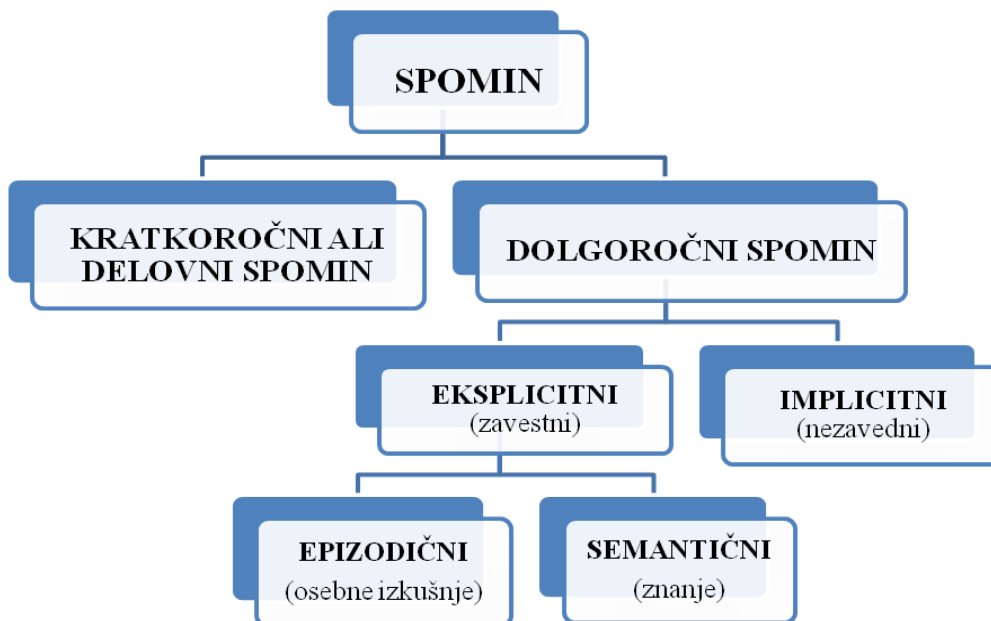
Selektivna pozornost se nanaša na sposobnost osredotočenja na specifične informacije v okolju, medtem ko nepotrebne informacije ignoriramo (Harada, Natelson Love in Triebel, 2013). Pomembno vlogo odigra selektivna pozornost v primeru, ko se znajdemo v množici posameznikov, ki komunicirajo med seboj, mi pa se osredotočimo na eno osebo, en pogovor in nanj preusmerimo našo pozornost. Pri starejših osebah je opaziti pomanjkljivost selektivne pozornosti ali pa je ta celo neustrezna. Starejšim se dogaja, da npr. niso pozorni na ime predstavljene osebe in ga zato takoj pozabijo, za kar krivijo slabši spomin, ne pa pozornost (Pečjak, 2007). Proces pozornosti, predvsem selektivne, sodeluje pri vstopu informacij v spominski sistem in brez nemotenih pozornostnih sposobnosti se te ne morejo vkodirati v spominski sistem (Šešok, 2006).

Prav tako v pozni odraslosti prihaja do opaznega upada sposobnosti deljene pozornosti, kjer se je potrebno osredotočiti na več informacij ali opravljanje dveh ali več nalog hkrati (Glisky, 2007). Težave z deljeno pozornostjo pa se največkrat pojavljajo zaradi upočasnitve hitrosti procesiranja informacij. Pojavljajo se predvsem pri reševanju kompleksnih nalog, drugače v vsakdanjem življenju jih načeloma ta upad ne ovira (Kausler, 1991, po Zupančič, 2009a). Zaradi postopnega upada deljene pozornosti se naučijo osredotočiti svojo pozornost samo na en dražljaj, drugega pa začasno zanemarijo. Vendar to ni vedno mogoče, npr. pri vožnji avtomobila, kjer je potrebno pozornost usmeriti na več dražljajev hkrati. Pomanjkljivost kompenzirajo z bolj počasno vožnjo, saj s tem pridobijo več časa za preskakovanje iz enega dražljaja na drugega (Pečjak, 2007). Pri vzdrževanju pozornosti, ki se nanaša na ohranjanje koncentracije pri opravljanju določene naloge dalj časa pri starejših osebah niso opazili upada (Glisky, 2007).

7.3 Spomin

Osnovno delovanje mnogih kognitivnih funkcij nam omogoča spominski sistem, hkrati pa je tudi sam odvisen od delovanja drugih kognitivnih procesov. Spomin je proces, ki nam omogoča shranjevati in ohranjati informacije ter le-te v prihodnosti obnoviti. Za nemoteno spominsko delovanje so potrebne ohranjene pozornostne sposobnosti ter sposobnost

učinkovitega procesiranja informacij (Šešok, 2006). Motnje v spominskem sistemu se pojavljajo v vseh življenjskih obdobjih, najpogosteje se pojavljajo zaradi duševne preobremenjenosti, poškodb možganov, degenerativnih bolezni osrednjega živčevja in zaradi staranja. V Sliki 2 so prikazane različne vrste spomina, ki se najpogosteje pojavljajo v strokovni literaturi s področja psihologije.



Slika 2. Grafični prikaz razdelitve različnih vrst spomina (povzeto po Kavčič, 2015).

7.3.1 Senzorni spomin

Pri starejših osebah je opaziti manjši upad zmogljivosti senzornega spomina, beleženje novih informacij je le nekoliko počasnejše. V nasprotnem primeru starostniki ne bi mogli brati in osmisлити vsega, kar vidijo in slišijo. V primeru, ko prihaja do večjega števila informacij ali se te vrstijo prehitro, se nekatere izgubijo. Lahko se zgodi, da zaradi slabšega zaznavanja vidnih ali slušnih informacij, te sploh ne dosežejo senzornega spomina (Pečjak, 2007).

7.3.2 Kratkoročni spomin

Informacije iz senzornega spomina se prenesejo v kratkoročni spomin, kjer ostanejo brez ponovitve zelo kratek čas, okoli 20 - 40 sekund. Informacije se v kratkoročnem spominu zadržujejo le toliko časa, dokler ne izvedemo določene naloge (Šešok, 2006). Pri starejših osebah je zaznati nekoliko manjšo sposobnost obsega pomnjenja, težave pa nastanejo,

kadar je v zavesti potrebno ohraniti večje število spominskih enot. Prav tako prihaja do upada hitrosti delovanja kratkoročnega spomina, saj informacije obdelujejo in oddajajo počasneje. Težje si zapomnijo hitro govorjenje (npr. po telefonu, na raznih prireditvah), pri vidnem zaznavanju pa so težave manjše (Pečjak, 1998). Pri starejših osebah je opaziti velik vpliv interference, ki je ena od pomembnih razlogov za spontani propad spominskega gradiva. Že manjši zunanji dražljaj povzroči izgubo informacije, ki bi si jo morali zapomniti (Pečjak, 2007).

7.3.3 Delovni spomin

Kratkoročni in delovni spomin sta tesno povezana, saj se oba nanašata na »trenutni« spomin, vendar pa raziskovalci poudarjajo na razlike med njima. Informacije se v kratkoročnem spominu samo zadržujejo, v delovnem spominu pa poleg tega prihaja tudi do obdelovanja in predelovanja informacij. S pomočjo delovnega spomina se usmerja pozornost na pomembne informacije, potiska v ozadje nepomembne in poskrbi za koordinacijo izvajanja več nalog hkrati (Šešok, 2006). V pozni starosti prihaja do upada kapacitete delovnega spomina, saj so starejše osebe pri predelavi informacij manj učinkovite (Pečjak, 2007). Za izvajanje kompleksnih vsakodnevnih opravil, kot so odločanje, reševanje problemov in načrtovanje, je potrebna nenehno reorganizirati in integrirati informacije iz različnih virov. Pri starejših osebah pa so opazili precejšnje primanjkljaje pri izvajanju nalog, ki so vključevale manipulacijo, reorganizacijo, ali integracijo vsebine delovnega spomina (Glisky, 2007). Do upada spominskih sposobnosti starostnikov prihaja tudi zaradi uporabe manj učinkovitih spominskih strategij. Pri reševanju problemov premalo uporabljajo strategijo ponavljanja, ne združujejo enote v skupine, nove informacije premalo povezujejo z utrjenim znanjem, premalo ločujejo pomembne informacije od nepomembnih. Zaradi počasnejšega procesiranja informacij so nekatere strategije za starejše osebe manj primerne, drugih pa ne uporabljajo, ker je v to potrebno vložiti preveč napora ali zaradi premajhne motivacije (Pečjak, 2007).

7.3.4 Dolgoročni spomin

Informacije iz kratkoročnega (delovnega) spomina s pomočjo ponavljanja prehajajo v dolgoročni spomin. V odraslosti ostaja dolgoročni spomin za oddaljene dogodke na splošno dobro ohranjen, celo narašča v obdobju srednjih let ter se ohrani še v zgodnji starosti, medtem ko dolgoročni spomin za bližnje dogodke v pozni starosti nekoliko upade (Zupančič, 2009a). Lahko traja dolga leta, desetletja ali vse življenje, ko pa začne propadati, izginja zelo počasi in postopoma (Pečjak, 2007).

Dolgoročni spomin delimo na eksplicitni spomin, za katerega je značilen zavesten priklic informacij in implicitni spomin, pri katerem prihaja do nezavednega, avtomatičnega priklica informacij (Harada idr., 2013). Implicitni spomin je bolj stabilen glede na starost v primerjavi z eksplicitnim. Eksplicitni spomin nadalje delimo na epizodični spomin, ki zajema osebne, avtobiografske podatke, vezane na konkretni čas ali kraj in semantični spomin, v katerem je shranjeno vse splošno znanje o dejstvih, predmetih in dogodkih (Šešok, 2006). V procesu normalnega staranja prihaja do upada tako semantičnega kot epizodnega spomina. Razlika je v tem, da upad epizodnega spomina poteka postopoma tekom celotne odrasle dobe, upad semantičnega spomina pa se pojavi šele v pozni starosti (Rönnlund, Bäckman in Nilsson, 2005), v specifičnem znanju starejše osebe pogosto celo presegajo mlajše osebe, pri priklicu informacij (predvsem imen in besed) pa so nekoliko počasnejši (Glisky, 2007).

Avtobiografski spomin zajema vse spomine o naši osebni preteklosti, združuje tako epizodični kot tudi semantični del spomina (npr. kar vemo o Piranu, povežemo z osebno izkušnjo, pridobljeno z obiskom mesta). V starosti ostaja razmeroma dobro ohranjen, vendar so podrobnejše analize o pridobljenih avtobiografskih podatkih pokazale, da ostaja semantični del osebnih spominov v starosti nedotaknjen, epizodni del pa je oslavljen (Rubin, 2000).

V proceduralnem spominu je shranjeno vse znanje in spretnosti, kako razviti in izvajati neko dejavnost. Zajema tako gibalne kot kognitivne veščine (Šešok, 2006), kot so vožnja avtomobila, igranje violine, ali branje knjige. Starejši odrasli vsa pridobljena znanja in veščine ohranjajo skozi celo življenjsko dobo, v visoki starosti pa lahko prihaja le do upočasnitve pri izvajanju določenih spretnosti (Glisky, 2007).

V pozni odraslosti nekoliko upade tudi prospektivni spomin, ki se nanaša na sposobnost spominskega priklica in zajema spominjanje dejavnosti, ki jo posameznik načrtuje izvesti v prihodnosti (Zupančič, 2009b). Pri opravljanju vsakodnevnih nalog to pomanjkljivost starejši premostijo z različnimi strategijami in pripomočki, kot npr. zapisovanje v beležnico, uporaba elektronskih »reminderjev«, koledarjev. Za načrtovanje določenih dejanj v prihodnosti prospektivni spomin verjetno vključuje delovni spomin in deljeno pozornost, pri obeh pa prihaja do upada zaradi procesa staranja (Glisky, 2007).

7.4 Izvršilne (eksekutivne) funkcije

V zadnjem desetletju se precej pozornosti posveča izvršilnim sposobnostim, ki v veliki meri pripomorejo h kognitivnem upadu v starosti. To so sposobnosti, s pomočjo katerih

izberemo najbolj optimalno vedenje ali odziv v dani situaciji ter nam omogočajo, da se lahko osredotočamo na določeno aktivnost, ne glede na motnje iz okolja (Kavčič, 2015).

Izvršilne funkcije so večdimenzionalni konstrukt, sestavljen iz niza različnih procesov, ki zajemajo načrtovanje, organiziranje, usklajevanje, izvajanje in vrednotenje številnih naših aktivnosti (Glisky, 2007). So ključnega pomena za ohranjanje kognitivne učinkovitosti, saj zajemajo hitrost procesiranja informacij, hitrost motoričnega odziva ter hiter odziv delovnega spomina. Vpliv staranja se najbolj odraža pri izvajanju bolj kompleksnih aktivnostih, kot je npr. vožnja avtomobila. Za izvajanje le-teh so seveda najpomembnejši možgani, na katere gledamo s kognitivnega vidika kot na nadzorni center (Kavčič, 2015). Pravočasno in pravilno morajo procesirati vse informacije, ohranjati pozornost, zavirati nepomembne informacije v delovnem spominu, oblikovati strategije za ustrezno reševanje problemov in odločanje (Glisky, 2007).

7.5 Inteligentnost

Večina ljudi misli, da zaradi procesa staranja prihaja do upada inteligentnosti, vendar raziskave kažejo, da temu ni tako. Razvoj splošne inteligentnosti znotraj iste generacije se iz srednje v pozno starost razlikuje predvsem zaradi izobrazbe, zdravja, vključenosti v socialne in miselne dejavnosti udeležencev. Bolj kot je posameznik izobražen, miselno dejaven in vključen v razne družbene aktivnosti, dlje v starost ohranja intelektualne sposobnosti (Župančič, 2009b).

Schaie (1994) je v obsežni longitudinalni seattlski študiji (SLS - Seattle Longitudinal Study), trajajoči 35 let, v kateri je uporabil Thurstonov preizkus petih primarnih sposobnosti na več kot 5000 udeležencih ugotovil, da odrasli pridobivajo umske sposobnosti do 30. ali 40. leta, nakar sledi stabilno obdobje nekje do 50. ali 65. leta, nekoliko manjši upad po 70. letu in večji upad sledi šele v pozni starosti. Prečno pridobljeni podatki pri različnih starostnih skupinah so se v povprečju najmanj razlikovali pri številčnih sposobnostih. V pozni odraslosti najhitreje upada induktivno sklepanje in prostorska orientacija, šele po 74. letu hitreje upada besedno razumevanje, medtem ko pri besedni fluentnosti prihaja do manj strmega upada čez celotno pozno odraslost. Vz dolžno pridobljeni podatki iz SLS študije pa nakazujejo, da razen besedne fluentnosti prihaja v povprečju do zanesljivega upada vseh štirih primarnih sposobnosti, vendar ne pred 67. letom, nakar sledi razmeroma majhen upad do 80. leta.

7.5.1 Fluidna in kristalizirana inteligentnost

Glede na vrsto intelektualnih sposobnosti pri starejših osebah v primerjavi z mlajšimi prihaja do upada fluidnih sposobnosti, ki zajemajo sposobnosti hitrega procesiranja informacij, obseg spomina, razvrščanje, analogije itd. Pri reševanju nalog kristaliziranih sposobnosti (npr. informiranost, obseg besednjaka, besedno razumevanje, praktična presoja, premišljenost), so starejše osebe dosegale višje rezultate (Zupančič, 2009b). Fluidna inteligentnost vključuje prirojeno sposobnost posameznika za procesiranje in učenje novih informacij, reševanje problemov. Mnogo fluidnih sposobnosti, posebno psihomotorične in hitrost procesiranja informacij, dosežejo vrhunec v tretjem desetletju življenja, nato pa se začne postopen upad (Salthouse, 2012). Iz fluidne inteligentnosti se na podlagi izkušenj razvije kristalizirana inteligentnost. Zajema vse spretnosti, sposobnosti in znanje, pridobljeno tekom celotnega življenja. Omogoča reševanje problemov, ki vsebujejo znano gradivo in je odvisna od preteklega učenja in posameznikovih izkušenj (Pečjak, 2007). Kristalizirana inteligentnost ostaja stabilna oz. se postopno izboljšuje vse do 60., 70. leta starosti (Salthouse, 2012).

8 PRISTOPI K OHRANJANJU KOGNITIVNIH SPOSOBNOSTI

Zaradi pereče družbene problematike, ki jo povzroča povečevanje populacije starejših oseb, so številne eksperimentalne raziskave usmerjene v proučevanje in iskanje ustreznih intervencij, na podlagi katerih bi lahko učinkovito vplivali na izboljšanje kognitivnih sposobnosti. Ne samo, da bi se z ustreznimi pristopi podaljšala funkcionalna neodvisnost pri zdravih starostnikih, temveč je tudi vedno več dokazov, da so ključnega pomena pri odloženem upadu kognitivnih sposobnosti povezanih z nevrodegenerativnimi boleznimi.

V nadaljevanju smo se na podlagi pregledane strokovne literature osredotočili predvsem na vedenjske študije, ki poučujejo učinke urjenja kognitivnih sposobnosti pri osebah z normativnim kognitivnim staranjem in prenosom teh v vsakdanje življenje. Zaradi številnih različnih pristopov uporabljenih v raziskavah smo izpostavili samo nekatere nefarmakološke intervencije, ki smo jih razvrstili v sledeče skupine:

8.1 Kognitivni trening

V grobem lahko kognitivni trening definiramo kot vodeno aktivnost, v kateri z nizom strukturiranih nalog okrepimo specifične kognitivne sposobnosti. To je vsaka aktivnost, ki poleg rednih vsakodnevnih aktivnosti še dodatno zaposluje naše možgane. Danes imamo na voljo več vrst kognitivnih treningov za izboljšanje spominskih sposobnosti, pozornosti, izvršilnih funkcij, učenja, fluidne inteligence, mnemoničnih tehnik in še številnih drugih kognitivnih sposobnosti (Pieramico, Esposito, Cesinaro, Frazzini in Sensi, 2014). S kognitivnim treningom lahko vplivamo na nastanek novih sinaps (sinaptogenezo), nastajanje novih nevronov (nevrogenezo), in povečanje nevrotorfičnega možganskega rastnega dejavnika. Vse to pa se odraža v okrepitvi obstoječih nevrnskih mrež, ustvarjanju novih nevrnskih mrež in povezovanju obstoječih nevrnskih mrež z novimi (Kavčič, 2015). Do pojava enakih mehanizmov pa prihaja tudi v možganih oseb v pozni starosti (Mora, 2013).

Pozitivni učinki kognitivnega treninga pri povečanju kognitivnih sposobnosti so podprti s strani številnih znanstvenih raziskav. Lusting s sodelavkami (2009) navaja, da so predvsem v zgodnejših raziskavah pri svojem delu uporabili vedenjsko eksperimentalni pristop urjenja strategij. Ta pristop običajno vključuje naloge za treniranje strategij, s pomočjo katerih bi lahko povečali kognitivno učinkovitost, kot na primer metoda loci⁵ za izboljšanje zmogljivosti spomina. Eden najbolj pogostih ciljev urjenja strategij se nanaša na spominske sposobnosti. Rebok in sodelavci (2007, po Lusting, 2009) so odkrili 300

⁵ Metoda loci je menemonična tehnika. Postavke si zapomnimo in prikličemo iz spomina tako, da si jih predstavljamo na točno določenih mestih (Kavčič, 2015).

raziskav, v katerih so proučevali učinke urjenja v tehnikah pomnjenja pri starejših. V nekaterih so uporabili samo eno mnemotehniko, v drugih pa multiple strategije preko več srečanj. Prišli so do zaključka, da obe vrsti strategij prispevata k izboljšanju pomnjenja, vendar so le pri multiplih strategijah opazili uspešnejši prenos učinka na vsakodnevne naloge.

Ball in sodelavci (2002) so v obsežni študiji z imenom *The Advancet Cognitive Training for Independent and Vital Eldery (ACTIVE)* proučevali učinkovitost in trajanje učinka treh različnih kognitivnih intervencij na izboljšanje miselnih sposobnosti in sposobnosti delovanja v vsakdanjem življenju pri neodvisnih starejših osebah. V študijo so vključili 2802 zdravih posameznikov, starejših od 65 let. Razdelili so jih v tri intervencijske skupine, v katerih so izvajali urjenje strategij za spominske sposobnosti, sklepanje in hitrost procesiranja ter kontrolno skupino. V petih do šestih tednih je vsaka skupina opravila deset srečanj. Vadba spomina je bila usmerjena v epizodičen spomin z uporabo strategij za pomnjenje in priklic seznama besed in kratkih zgodb. Urjenje sklepanja je temeljilo na sposobnosti reševanja problemov na podlagi nalog, kot npr. iskanje zaporednih vzorcev v nizu. Urjenje hitrosti procesiranja informacij se je nanašalo na spretnost hitrega iskanja in identificiranja vidnih informacij. Udeleženci so po 11 mesecih ponovno opravili štiri vadbe z istimi vsebinami. Pred in po končani raziskavi so ocenjevali njihove funkcionalne sposobnosti in učinkovitosti v vsakdanjih aktivnostih. Rezultati študije ACTIVE so pokazali pozitivne učinke kognitivnega treninga, vendar samo pri sposobnostih, ki so jih urili. Tudi ponovne meritve 2, 3, 5 in 10 let po zaključku študije so še vedno izkazovale izboljšanje kognitivne sposobnosti. Vsekakor so s študijo potrdili dolgoročni učinek kognitivnega treninga na povečanje kognitivnih sposobnosti. Vendar jim ni uspelo ugotoviti dolgoročnega učinka prenosa sposobnosti za opravljanje drugih nalog, potrebnih za izvajanje vsakodnevnih aktivnosti, razen v intervencijski skupini za reševanje problemov.

8.2 Telesna vadba

Splošno dokazani so koristni vplivi telesne vadbe na naše telesno in duševno zdravje. V zadnjih desetletjih se vedno več pozornosti posveča proučevanju vpliva telesne vadbe na kognitivne sposobnosti v pozni starosti. Številne raziskave, ki so bile opravljene na živalih in ljudeh, prepričljivo dokazujejo pozitiven vpliv redne aerobne vadbe na kognitivne sposobnosti pri starejših, predvsem nakazujejo izboljšanje izvršilnih funkcij, delovnega spomina, pozornosti, hitrosti procesiranja informacij, učnih procesov in miselnih sposobnosti (Hertzog idr., 2009; Colcombe in Kramer, 2003). Poleg izboljšanja kognitivnih sposobnosti so zlasti novejše raziskave na živalih pokazale pozitivne učinke aerobne vadbe na strukturo možganov. Spodbujala naj bi nevroplastičnost, nevrogenezo v

hipokampusu, sinaptogenezo, angiogenezo ter povečanje sproščanja nevrotrofičnega dejavnika možganskega izvora (BDNF) (Mora, 2013).

Čeprav je iz rezultatov številnih raziskav razvidno, da telesna aktivnost pozitivno vpliva na izboljšanje kognitivnih sposobnosti, še vedno ni povsem jasno na kakšen način ta vpliv poteka. Hertzog in sodelavci (2009) navajajo, da bi eden od razlogov lahko bila povezava med telesno aktivnostjo in boleznimi. Različne raziskave so pokazale negativen vpliv številnih bolezni na kognitivne sposobnosti (npr. kardiovaskularne bolezni, sladkorna bolezen, rak). Sklepajo, da povečana telesna dejavnost zmanjšuje tveganje za nastanek bolezni in s tem kognitivni upad pri starejših. Korist telesne vadbe se izkazuje v izboljšani cirkulaciji krvi po telesu, s tem so možgani bolje prekravljeni, dobijo več kisika, kar posledično vpliva na izboljšanje kognitivnih sposobnosti pri starejših. Poleg tega se izboljšuje koordinacija telesa, povečuje skladnost delovanja v različnih delih možganov in hitrost prenašanja impulzov iz in v možgane (Kavčič, 2015). Nadalje so v raziskavah na živalskih modelih opazili številne strukturne in funkcionalne spremembe v možganih. Pri živalih, ki so bile izpostavljene obogatenu okolju z obilico igrar, ki so jim omogočala telesno aktivnost, so ugotovili nastanek novih sinaps, povečanje kapilarne mreže v možganih, nastanek novih nevronov ter številne druge molekularne in nevrokemične spremembe (Hertzog idr, 2009).

Nevrotrofini so pomembni mediatorji pri posredovanju učinkov povezanih s telesno aktivnostjo v možganih. BDNF je eden od najbolj pomembnih mediatorjev, ki sodeluje pri nastajanju sinaptične plastičnosti in nevronske povezave (prav tam). Ugotovili so, da so s starostjo povezane nevronske izgube povezane z zmanjšano ravni BDNF-ja. Prav tako so pri bolnikih, ki so jih prizadele nevrodegenerativne bolezni, opazili nižjo raven BDNF-ja. Aerobna vadba povzroči sproščanje BDNF-ja, kar nadalje vpliva na povečan obseg hipokampusu in s tem na izboljšanje izvršilnih in spominskih sposobnosti (Pieramico idr., 2014).

Kempermann (2008) je na podlagi predhodnih dokazov nevrogeneze v hipokampusu, pridobljenih v raziskavah na podganah, poskušal pojasniti, kako zaradi telesne aktivnosti nastale nevronske mreže v hipokampusu omogočajo ohranjanje in spodbujanje učenja, spomin in čustveno uravnavanje skozi celotno življenje. Meni, da kombinacija telesne aktivnosti in kognitivnih izzivov v zgodnjem obdobju življenja ne povzroča samo nastanek novih nevronske povezave v hipokampusu, ampak prispeva tudi k ustvarjanju nevronske rezerve, potrebne za ohranitev fleksibilnosti in sposobnosti plastičnosti v starosti.

Dokazano je, da si starejše osebe z redno aerobno vadbo po 40 minut trikrat na teden, izboljšajo spomin. Erickson in sodelavci (2011) so v raziskavi ugotavljali, kako redna

aerobna vadba vpliva na hipokampus. Udeleženci stari med 55. in 80. letom so trikrat na teden hodili po 10 minut, nakar so vsak teden povečali čas hoje za 5 minut, dokler niso v sedmem tednu hodili po 40 minut, kontrolna skupina pa je izvajala raztegovalne vaje. Ugotovljeno je bilo, da pri udeležencih, ki so redno hodili, je prišlo do povečanja hipokampusa, pri udeležencih v kontrolni skupini pa je prišlo do izgube možganskega tkiva, kot del normalnega procesa staranja. Poleg tega so v raziskavi ugotovili, da je povečanje volumna hipokampusa povezano z višjo ravniyo BDNF-ja.

Pri povezavi telesne aktivnosti in kognitivnih sposobnosti se postavlja vrsta vprašanj. S katero vrsto telesne aktivnosti najbolj prispevamo k dobrobiti kognitivnih sposobnosti? Pri kateri specifični kognitivni sposobnosti se najbolj odražajo učinki telesne aktivnosti? Na podobna vprašanja sta poskušala odgovoriti Colcombe in Kramer (2003) v metaanalizi, ki je zajemala 18 različnih študij s tega področja ter prišli do zanimivih ugotovitev. Najvišji učinek telesne dejavnosti na kognitivne sposobnosti so ugotovili pri izvršilnih funkcijah, precej nižje rezultati pa so bili doseženi pri prostorskih sposobnostih in hitrosti procesiranja informacij. Če so udeleženci poleg aerobne aktivnosti izvajali še vaje za moč, so dosegali večji učinek v primerjavi z udeleženci, ki so izvajali samo aerobno vadbo. Dolgoročni programi, kjer je aktivnost potekala več kot 6 mesecev, so bili pomembno učinkovitejši, kot kratkoročni (1-3 mesece) ali srednjeročni programi (4-6 mesecev), kjer so v primerjavi med obema zabeležili enako velik učinek. Za telesno vadbo, ki so jo izvajali več kot 30 minut se je izkazalo, da ima večji učinek na kognitivne sposobnosti. Nedvomno ugotovitve v metaanalizi potrjujejo pomen redne telesne aktivnosti na kognitivne sposobnosti starejših.

8.3 Multimodalni pristopi

Multimodalni pristop so raziskovalci razvili kot odgovor na omejen prenos učinka na vsakdanje dejavnosti, ki je bil ugotovljen pri urjenju strategij. Za ta pristop je značilno, da poleg kognitivne zajema tudi socialno komponento. Raziskovalci so uporabili bolj kompleksne intervencije ali celo spremembo življenjskega stila, kot so udeležbe v različnih delavnicah, kjer se odrasli učijo novih spretnosti (npr. fotografiranja, uporaba računalnika); udeležba v dejavnostih, ki so kognitivno, telesno in socialno bolj privlačne (npr. različnih namiznih iger, vrtnarjenje); ali vključevanje v programe prostovoljstva (npr. nudenje učne pomoči otrokom, nudenje psihične opore mladostnikom v težavah). Dejavnosti v teh programih so zasnovane tako, da se starejši ob izvajanju le-teh dobro počutijo in jih dojemajo kot smiselne, s tem pa se poveča možnost, da jih bodo izvajali tudi nadalje po zaključku izvajanja (Lusting idr., 2009).

8.3.1 Multiple strategije s psihosocialnimi intervencijami

Stuss in sodelavci (2007) so med prvimi v svoji raziskavi razvili in uporabili multimodalni pristop s psihosocialnimi intervencijami. Razvoj novega pristopa je temeljil na številnih dokazih, kako biološki, psihološki in socialni dejavniki lahko v medsebojni interakciji pomembno vplivajo na zmanjšanje negativnih učinkov na kognitivne sposobnosti. To pa se lahko odraža v številnih ugodnostih, kot na primer izboljšano delovanje možganov (izboljšana prekrvavitev, nevrogeneza), izboljšano psihično počutje, večja motiviranost in samozaupanje pri soočanju s kognitivnimi izzivi. Osnovali so program, sestavljen iz treh modulov, od katerih sta bila dva zelo strateške narave, saj sta zajemala strategijo urjenja spominskih sposobnosti in urjenje k ciljem usmerjenega vedenja v realnih življenjskih situacijah, tretji pa se je nanašal na psihosocialno usposabljanje, osredotočeno na samoučinkovitost. Rezultati so pokazali pozitiven učinek urjenja pri nalogah, ki so simulirale vsakdanje dejavnosti, samooceni eksekutivnih funkcij, spominu ter splošnemu boljšemu počutju. Pokazalo se je, da urjenje multiplih strategij v kombinaciji s psihosocialnimi intervencijami preseže določene omejitve pristopov, ki temeljijo samo na urjenju strategij.

8.3.2 Računalniški kognitivni trening

V zadnjem času vedno bolj uporabljajo računalniške igre kot orodje za izboljšanje kognitivnih sposobnosti pri starejših. Green in Bavelier (2008) trdita, da igranje računalniških iger lahko zelo pozitivno vpliva na kognitivne sposobnosti pri starejših osebah, predvsem ker omogočajo variabilnost nalog, povratne informacije, prilagoditev težavnosti ter povečujejo motiviranost. Polet tega pa vplivajo na izboljšanje zaznavnih, motoričnih in kognitivnih sposobnosti pri starejših osebah.

Nedavne študije so pokazale, da je kognitivni trening z računalniškim usposabljanjem, namenjen izboljšanju reakcijskih časov, spominskih sposobnosti, izvršilnih funkcij, pozornosti, vidnoprstorskih sposobnosti in povečanju hitrosti procesiranja informacij (Pieramico idr., 2014).

Anguera in sodelavci (2013) so v raziskavi ugotovili, da se je starejšim udeležencem ob igranju računalniških iger povečala sposobnost opravljanja več nalog hkrati oz. večopravnost. Zaradi motenj, ki so posledica omejitve procesiranja informacij, pri starejših osebah z leti prihaja do upada večopravnosti. Zanimiva je tudi ugotovitev, da so pozitivne učinke intervencije ugotovili tudi na področjih pozornosti in delovnega spomina, čeprav jih niso trenirali. Samo v 4 tednih usposabljanja so starejše osebe pokazale isto

raven zmogljivosti večopravnosti kot neobravnani mladi udeleženci. Poleg tega so se pokazali dolgotrajni učinki usposabljanja, kajti izboljšane kognitivne sposobnosti so se ohranile še 6 mesecev po prekinitvi. Meritve opravljene z elektroencefalografijo (EEG) so pokazale, da so se tekom usposabljanja večopravnosti odpravile starostno povezane spremembe pri nevronih, ki so vključeni v kognitivni nadzor.

Vsekakor računalniški kognitivni trening predstavlja področje, ki precej obeta. Že zdaj smo priča komercializaciji številnih računalniških programov za izboljšanje kognitivnih sposobnosti, vendar so žal premalo podprti z empiričnimi dokazi o učinkovitosti.

8.3.3 Prostovoljstvo in učenje novih dejavnosti

Tretji modalni pristop zajema učenje novih dejavnosti, ki zahtevajo kognitivno, telesno in socialno udejstvovanje. Učenje novih dejavnosti razbija vsakodnevno rutino, hkrati pa predstavlja tudi izziv za umsko delovanje. Ugotovljeno je, da prostovoljno udejstvovanje starejših pozitivno vpliva na njihovo splošno počutje in zdravje. Ponovna vključitev v aktivno vlogo po upokojitvi jim prinaša številne psihosocialne koristi (Tan, Xue, Li, Carlson in Fried, 2006). Pri tem pristopu je zelo pomembna socialna komponenta. Znano je, da socialna izoliranost pri starejših povečuje tveganje za bolezni, vpliva na slabšo kakovost življenja, kar lahko vodi v prezgodnjo smrt.

Številne raziskave so poskušale ugotoviti, kako številni dejavniki življenjskega sloga vplivajo na kognitivno delovanje posameznikov. Primer takšne raziskave je eden večjih projektov The Experience corps (prav tam) iz Baltimorja, v katerem so osnovali program promocije zdravja starejših oseb. Program temelji na prostovoljnem delu starejših oseb, s katerim so poskušali izboljšati učni uspeh osnovnošolcev. Namen programa je bil spodbuditi predvsem starejše osebe z nižjo stopnjo izobrazbe in socialno-ekonomskim statusom, saj so zaradi tega bolj podvrženi višji stopnji tveganja za duševno in telesno obolevnost. Program naj bi spodbujal k večji telesni in kognitivni aktivnosti, deloval preventivno na njihovo zdravje. Pred vstopom v program so starejše udeležence ustrezno usposobili, da so lahko nudili ustrezno učno pomoč osnovnošolcem. Prostovoljno delo 128 udeležencev je potekalo celo šolsko leto po vsaj 15 ur na teden. Presenetljivo so rezultati pokazali, da so aktivni udeleženci dosegali boljše dosežke izvršilnih funkcij in spomina v primerjavi s kontrolno skupino. Poleg tega so si z udeležbo v prostovoljnem delu povečali socialno mrežo in postali bolj telesno dejavni.

Drugi primer je program Senior Odyssey (Stine-Morrow, Parisi, Morrow in Park, 2008), v katerem so se pri svojem delu zgledovali po programu Odyssey of the Mind, ki je bil zasnovan kot dodatna dejavnost za osnovnošolce, dijake in študente. Na podlagi

domiselnega in ustvarjalnega razmišljanja ekipe rešujejo točno določene probleme in se učijo timskega dela pri reševanju novo nastalih problemov. Tudi v raziskavi so starejše udeležence razdelili v skupine, kjer so morali kreativno reševati določene probleme, se urediti v sprejemanju odločitev in ustvarjalnosti. Čeprav so tekmovali med seboj, so svoje rešitve ocenjevali v prijateljskem vzdušju. Po izvedenem programu so udeleženci v primerjavi s kontrolno skupino dosegli boljše rezultate pri fluidnih sposobnostih, hitrosti procesiranja informacij, induktivnega sklepanja in divergentnega mišljenja, na področju delovnega spomina in vidnoprstorske orientacije pa ne.

9 SKLEPI

V zaključni nalogi smo se osredotočili na proces staranja in spremembe oz. upad kognitivnih sposobnosti, ki so posledica normativnega kognitivnega staranja. Brez dvoma je staranje zelo kompleksen proces, na katerega vplivajo številni biološki, psihološki in socialni dejavniki, ki se v medsebojni interakciji pri starejših osebah odražajo v številnih spremembah. Vendar smo se zaradi obširnosti teme osredotočili predvsem na razumevanje nevrobioloških mehanizmov, ki so udeleženi v procesu kognitivnega staranja. V nadaljevanju smo ugotavljali učinkovitost nekaterih pristopov za ohranitev kognitivnih sposobnosti v pozni starosti, ki so jih uporabili v novejših vedenjsko empiričnih raziskavah.

Številni nevrobiološki mehanizmi, ki se odvijajo na celični, molekularni in sistemski ravni, pomembno sodelujejo v procesu kognitivnega staranja. Kljub temu, da nam njihovo delovanje še ni povsem jasno, lahko z ustreznimi intervencijami v določeni meri pripomoremo k nižjemu upadu kognitivnih sposobnosti v pozni starosti. Torej na nevrobiologijo kognitivnega staranja ne smemo gledati kot na ireverzibilen proces, čeprav nam postavlja določene omejitve. Že sam koncept kognitivne rezerve nakazuje na to, kako v zgodnjih pa tudi kasnejših življenjskih obdobjih lahko sami prispevamo k ohranitvi kognitivnih sposobnosti. Nedvomno tudi z ustreznim življenjskim slogom, ki vključuje telesno aktivnost in kognitivno stimulacijo, pozitivno vplivamo na številne nevrobiološke procese v možganih, ki se odražajo v nevroplastičnosti, nevrogenezi, sinaptogenezi in povečani aktivnosti BDNF-ja.

Vsekakor je potrebno na kognitivno staranje gledati celostno. Kako uspešno bomo ohranili kognitivne sposobnosti v pozni starosti, je v veliki meri odvisno tako od telesnega kot tudi duševnega zdravja. Številne bolezni, kot npr. ateroskleroza, sladkorna bolezen, anksioznost in še številne druge, negativno vplivajo na delovanje možganov ter povzročajo njihovo staranje. Vendar smo se v nalogi osredotočili predvsem na pojasnitev škodljivih učinkov vnetnih procesov in stresnega hormona glukokortikoida, kajti v medsebojnem prepletanju se sproža vrsta fizioloških odzivov, ki pospešujejo kognitivno staranje. Če poenostavimo, ko smo izpostavljeni dolgotrajnemu stresu se nam zmanjša odzivnost imunskega sistema, zaradi česar lahko resneje zbolimo, kar pa nadalje negativno vpliva na delovanje možganov in upad kognitivnih sposobnosti. Prav tako se škodljivi učinki kroničnega stresa odražajo v zmanjšanemu sproščanju BDNF-ja, kar povzroča manjšo regeneracijo nevronov in s tem motnje kognitivnega delovanja (Meyer in Quenzer, 2005).

Zanimalo nas je, ali je možno izboljšati kognitivne sposobnosti pri starejših osebah, na kakšen način, učinkovitost uporabljenih pristopov, in kako se učinki le-teh odražajo pri opravljanju vsakdanjih dejavnosti. Tako smo na podlagi strokovne literature pregledali nekatere intervencijske pristope, ki so bili uporabljeni v številnih vedenjskih raziskavah. Omejili smo se na kognitivni trening z urjenjem strategij, intervencije s telesno aktivnostjo in multimodalni pristop. Kognitivni trening z urjenjem strategij sicer kaže na pomembno izboljšanje specifičnih kognitivnih sposobnosti, ki so jih vadili, vendar je opazen le zmeren prenos učinka na druge kognitivne sposobnosti, katerih niso vadili in na opravljanje vsakodnevnih opravil. Največji prenos učinka takih pristopov je opaziti pri udeležencih, ki vključujejo usposabljanje v multiplih strategijah, saj zajemajo širok spekter kognitivnih nalog (Lusting idr., 2009).

Največ dokazov o koristnem vplivu na kognitivne sposobnosti so podale raziskave, v katerih so izvajali aerobno vadbo. Rezultati so pokazali izboljšanje kognitivnih sposobnosti na področju izvršilnih funkcij, delovnega spomin, pozornosti in hitrosti procesiranja informacij. Poleg tega so opazni učinki izvajanja aerobne vadbe v strukturnih spremembah možganov, saj spodbujajo nevroplastičnost, nevrogenezo, sinaptogenezo in povečano izločanje nevrotrofinov (Hertzog idr., 2009). Sklepamo, da se rezultati, ki nakazujejo na povečanje volumna sivine v možganskem tkivu v frontalnem režnju (Colcombe in Kramer, 2003), ujemajo z rezultati raziskav, v katerih so opazili pomembno izboljšanje izvršilnih funkcij. V frontalnem režnju se namreč nahaja center za izvršilne funkcije. Na koristne učinke telesne vadbe lahko pogledamo tudi iz drugega zornega kota. Z rednim izvajanjem telesne vadbe si krepimo imunski sistem, kar posledično zmanjšuje tveganja za razna obolenja, hkrati pa predstavlja odlično orodje za zmanjševanje škodljivih učinkov stresa. Glede na to, da med obema sistemoma prihaja do sovplivanja, lahko s telesno aktivnostjo pozitivno vplivamo na ohranitev ravnovesja med njima in ohranimo kognitivne sposobnosti.

Multimodalni pristopi v splošnem kažejo na to, da vsakodnevna kognitivna stimulacija pozitivno vpliva na izboljšanje kognitivnih sposobnosti pri starejših osebah. Vendar se je izkazalo, da je prenos učinkov na izvajanje vsakodnevnih opravil zelo slab (Lusting idr., 2009). Potrebno pa je upoštevati dejstvo, da so multimodalni programi zelo kompleksno zasnovani, kjer se medsebojno prepletajo številni dejavniki. Navkljub temu menimo, da bi bilo smiselno podobne projekte kot je npr. projekt The Experience Corps, uvesti tudi v naši skupnosti. Dodano vrednost poleg že opisanih koristi, ki so jih bili v projektu deležni starejši udeleženci, vidimo v številnih ugodnostih, ki jih prinaša medgeneracijsko druženje, tako za mlajšo kot tudi starejšo generacijo (npr. zmanjševanje predsodkov o starostnikih in obratno, prenos življenjskih izkušenj, energije, vrednot).

Opažamo, da se v naši družbi premalo posveča pozornost in seznanja starejše osebe o tem, kaj vse lahko same storijo za ohranjanje kognitivnih sposobnosti pozno v starost. Že pri mlajših generacijah bi bilo potrebno promovirati pomen preventivnega delovanja za ohranitev kognitivnega zdravja. Ne samo, da bi se izboljšala kvaliteta življenja starejših na osebni ravni, temveč bi se opazilo pozitivne učinke tudi na družbeni ravni.

10 VIRI

- Anguera, J. A., Boccanfuso, J., Rintoul, J. L., Al-Hashimi, O., Faraji, F., Janowich, J. idr. (2013). Video game training enhances cognitive control in older adults. *Nature*, 501(7465), 97–101.
- Ball, K., Berch, D. B., Helmers, K. F., Jobe, J. B., Leveck, M. D., Marsiske, M. idr. (2002). Effects of cognitive training interventions with older adults - A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 288 (18), 2227 – 2281.
- Baltes, P. B. in Lindenberger, U. (1997). Emergence of a powerful connection between sensory and cognitive functions across the adult lifespan: A new window to the study of cognitive aging? *Psychology and aging*, 12, 12-21.
- Baylis, D., Bartlett, D. B., Patel, H. P. in Roberts, H. C. (2013). Understanding how we age: insights into inflammaging. *Longevity & Healthspan*, 2 – 8.
- Brunsgaard, H., Andersen-Ranberg, K., Jeune, B., Pedersen, A. N., Skinhoj, P. in Pedersen, B. K. (1999). A high plasma concentration of TNF-alpha is associated with dementia in centenarians. *Journal of Gerontology: Medical Science*, 54 (7), 357–364.
- Campisi, J. in d'Adda di Fagagna, F. (2007). Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 8(9), 729-740.
- Carey, J. R. in Zou, S. (2007). Theories of life span an aging. V: P.S. Timiras (ur.), *Physiological Basis of Aging and Geriatrics*. CRC Press.
- Colcombe, S. in Kramer, A. F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol. Sci.* 14, 125–130.
- d'Adda di Fagagna, F., Teo, S.H. in Jackson, S.P. (2004). Functional links between telomeres and proteins of the DNA-damage response. *Genes & Development*, 18(15), 1781-1799.
- de Magalhaães, J. P. (2014). Senescence.info. Pridobljeno januarja 2015 na <http://www.senescence.info/>.
- de Souza-Talarico, J. N., Marin, M. F., Sindi, S. in Lupien, S. J. (2011). Effects of stress hormones on the brain and cognition: Evidence from normal to pathological aging. *Dementia & Neuropsychologia*, 5 (1), 8-16.
- Drag, L. L. in Bieliauskas, L.A. (2010). Contemporary review 2009: cognitive aging. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 23(2), 75-93.
- Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L. idr. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(7), 3017–3022.
- Fukuyama, F. (2003). *Konec človeštva: posledice revolucije v biotehnologiji*. Ljubljana: Učila International.

- Gavrilov, L. A. in Gavrilova N. S. (2002). Evolutionary Theories of Aging and Longevity. *The Scientific World Journal* 2, 339-356.
- Glisky, E. L. (2007). Changes in Cognitive Function in Human Aging. V: D. R. Riddle (ur), *Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms*. Boca Raton (FL): CRC Press.
- Goosens, K. A. in Sapolsky, R. M. (2007). Stress and Glucocorticoid Contributions to Normal and Pathological Aging. V: D. R. Riddle (ur), *Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms*. Boca Raton (FL): CRC Press.
- Gošnak Dahmane, R. in Ribarič, S. (2006). Celično staranje. *Obzornik zdravstvene nege*, 40, 78-78.
- Green, C. S. in Bavelier, D. (2008). Exercising Your Brain: A Review of Human Brain Plasticity and Training-Induced Learning. *Psychology and Aging*, 23(4), 692–701.
- Greenwood, P.M. (2007). Functional plasticity in cognitive aging: Review and hypothesis. *Neuropsychology*, 21, 657–673.
- Grubič, Z. (2005). Patofiziologija staranja. *Farmacevtski vestnik : strokovno glasilo slovenske farmacije*, 56, 59-66.
- Harada, C. N., Natelson Love, M. C. in Triebel, K. (2013). Normal Cognitive Aging. *Clinics in Geriatric Medicine*, 29, 737–752.
- Hendrie, H. C., Albert, M. S., Butters, M. A., Gao, S., Knopman, D. S., Launer, L. J. idr. (2006). The NIH cognitive and emotional health project: report of the critical evaluation study committee. *Alzheimer's & Dementia*, 2(1),12–32.
- Hertzog, C., Kramer, A. F., Wilson R. S. in Linderberger, U. (2009). Enrichment effects on adult cognitive development. *Psychological Science in the Public Interest*, 9(1), 1-65.
- Ihan, A. (2000). *Imunski sistem in odpornost : kako se ubranimo boleznim*. Ljubljana: Mladinska knjiga.
- Kavčič, V. (2015). *Umovadba za bistre možgane v poznih letih*. Dob pri Ljubljani: MIŠ.
- Kempermann, G. (2008). The neurogenic reserve hypothesis: What is adult hippocampal neurogenesis good for? *Trends in Neuroscience*, 31, 163–169.
- Kennedy, S. R., Loeb, L. A. in Herr, A. J. (2012). Somatic Mutations in Aging, Cancer and Neurodegeneration. *Mechanisms of Ageing and Development*,133(4), 118–126.
- Kensinger, E. A. (2015). Cognition in aging and age-related disease, pridobljeno maja 2015 na https://www2.bc.edu/elizabeth-kensinger/Kensinger_EncycloNeurosci.pdf.
- Kirkwood, T. B. L. in Kowald, A. (1997). Network Theory of Aging. *Experimental Gerontology*, 32 (4/5), 395-399.
- Krtolica, A., Parrinello, S., Lockett, S., Desprez, P.-Y. in Campisi, J. (2001). Senescent fibroblasts promote epithelial cell growth and tumorigenesis: a link between cancer and aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98(21), 12072–12077.

- Le Bourg, É. (2001). A mini-review of the evolutionary theories of aging. Is it the time to accept them? *Demographic research*, 4(1), 1-28, pridobljeno avgusta 2015 na <http://www.demographic-research.org/volumes/vol4/1/4-1.pdf>.
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The Hallmarks of Aging. *Cell*, 153(6), 1194–1217.
- Lupien, S., Lecours, A. R., Lussier, I., Schwartz, G., Nair, N. P. in Meaney, M. J. (1994). Basal cortisol levels and cognitive deficits in human aging. *The Journal of Neuroscience*, 14(5), 2893-2903.
- Lustig, C., Shah, P., Seidler, R. in Reuter-Lorenz, P. A. (2009). Aging, training, and the brain: A review and future directions. *Neuropsychol Review*, 19(4), 504-522.
- Malaguarnera, L., Ferlito, L., Imbesi, R. M., Gulizia, G. S., Di Mauro, S., Maugeri, D. idr. (2001). Immunosenescence: a review. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 32, 1–14.
- Mattson, P., Duan, W. in Maswood, N. (2002). How does the brain control lifespan? *Ageing Research Reviews*, 1, 155-165.
- McEwan, B.S. (1998). Protective and damaging effects of stress mediators. *The New England Journal of Medicine*, 338(3), 171-179.
- Meyer, J. S. in Quenzer, L. F. (2005). *Psychopharmacology: drugs, the brain, and behavior*. Sunderland: Sinauer Associates, Inc..
- Montaron, M. F., Drapeau, E., Dupret, D., Kitchener, P., Aurousseau, C., Le Moal, M. idr. (2006). Lifelong corticosterone level determines age-related decline in neurogenesis and memory. *Neurobiology of Aging*, 27, 645–654.
- Mora, F. (2013). Successful brain aging: plasticity, environmental enrichment, and lifestyle. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 15(1), 45–52.
- Pečjak, V. (1998). *Psihologija tretjega življenjskega obdobja*. Ljubljana: Znanstveni inštitut Filozofske fakultete Univerze v Ljubljani.
- Pečjak, V. (2007). *Psihologija staranja*. Bled: samozaložba.
- Pieramico, V., Esposito, R., Cesinaro, S., Frazzini, V. in Sensi, S. L. (2014). Effects of non-pharmacological or pharmacological interventions on cognition and brain plasticity of aging individuals. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 8, 1-10.
- Poljšak, B. in Lampe, T. (2011). Proces staranja: vzroki, posledice in ukrepi. V D. Rugelj in F. Sevšek (ur.), *Zbornik predavanj / Posvetovanje Aktivno in zdravo staranje*, (str. 1-6). Ljubljana: Zdravstvena fakulteta.
- Poljšak, B. (2012). *Kaj lahko naredim sam, da bi se staral počasneje? : 10 znanstveno utemeljenih nasvetov za lepo in zdravo življenje v poznih letih*. Ljubljana: samozaložba.
- Rönnlund, M., Bäckman, L. in Nilsson, L.G. (2005). Stability, growth, and decline in adult life span development of declarative memory: cross-sectional and longitudinal data from a population-based study. *Psychology and aging*, 20, 3-18.
- Rubin, D. C. (2000). Autobiographical memory and aging. V: D. Park in N. Schwarz (ur.), *Cognitive Aging: A Primer* (str. 131-149). Philadelphia (PA): Psychology Press.

- Salthouse, T. (2012). Consequences of age-related cognitive declines. *Annual review of psychology*, 63, 201–26.
- Scarmeas, N., in Stern, Y. (2003). Cognitive Reserve and Lifestyle. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(5), 625–633.
- Schaie, K. W. (1994). The course of adult intellectual development. *American Psychologist*, 49, 1-9.
- Serša, G. (2007). Kaj uravnava dolžino življenja celic in organizma? V *Genialna prihodnost – genetika, determinizem in svoboda :zbornik prispevkov* (str. 45-54). Ljubljana: Zavod RS za šolstvo in šport.
- Sinha, J. K., Ghosh, S. in Raghunath, M. (2014). Progeria: A rare genetic premature ageing disorder. *The Indian Journal of Medical Research*, 139(5), 667–674.
- Sternberg, R. J. (2009). *Cognitive psychology (5th Ed.)*. Belmont (CA): Wadsworth.
- Stine-Morrow, E. A. L., Parisi, J. M., Morrow, D. G., in Park, D. C. (2008). The Effects of an Engaged Lifestyle on Cognitive Vitality: A Field Experiment. *Psychology and Aging*, 23(4), 778–786.
- Stuss, D. T., Robertson, I.H., Craik, F. I. M., Levine, B., Alexander, M.P., Black, S. idr. (2007). Cognitive rehabilitation in the elderly: A randomized trial to evaluate a new protocol. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(1), 120–131.
- Šešok, S. (2006). Spomin – kaj to je in kako deluje? *Zdravniški vestnik*, 75, 101-104.
- Tan, E. J., Xue, Q.-L., Li, T., Carlson, M. C., & Fried, L. P. (2006). Volunteering: A Physical Activity Intervention for Older Adults—The Experience Corps® Program in Baltimore. *Journal of Urban Health: Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 83(5), 954–969.
- Tucker, A. M. in Stern, Y. (2011). Cognitive reserve in aging. *Current Alzheimer Research*, 8(4), 354–360.
- Vallee, M., Maccari, S., Dellu, F., Simon, H., Le Moal, M. in Mayo, W. (1999). Long-term effects of prenatal stress and postnatal handling on age-related glucocorticoid secretion and cognitive performance: a longitudinal study in the rat. *European Journal of Neuroscience*, 11, 2906-2916.
- Vanderhaeghen, P., & Cheng, H.-J. (2010). Guidance Molecules in Axon Pruning and Cell Death. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2(6), 1-18.
- Weinert, B.T. in Timiras, P.S. (2003). Invited review: Theories of aging. *Journal of Applied Physiology*, 4, 1706-1716.
- Yirmiya, R. in Goshen, I. (2011). Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain, Behavior, and Immunity*, 25(2), 181-213.
- Zupančič, M. (2009a). Učinkovitost mentalnega delovanja v pozni starosti. V: L. Marjanovič Umek (ur), *Razvojna psihologija: Izbrane teme* (str. 171-182). Ljubljana: Znanstvena založba Filozofske fakultete.

Zupančič, M. (2009b). Spoznavni razvoj in vsakdanja kompetentnost v pozni odraslosti. V: L. Marjanovič Umek in M. Zupančič (ur.), *Razvojna psihologija* (str.774–791). Ljubljana: Znanstvenoraziskovalni inštitut Filozofske fakultete.