

Populacja stulatków i superstulatków jako wyzwanie w diagnostyce neuropsychologicznej i geriatrycznej

Population of centenarians and supercentenarians as a challenge in neuropsychological and geriatric diagnosis

Adam Bednorz^{1,2}, Jarosław Derejczyk³

¹Szpital Geriatryczny im. Jana Pawła II w Katowicach

²Instytut Psychologii, Akademia Humanitas w Sosnowcu

³Specjalistyczna Praktyka Lekarska

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2023; 18, 1–2: 64–75

Adres do korespondencji:

dr n. o zdr. Adam Bednorz

Szpital Geriatryczny im. Jana Pawła II

w Katowicach

e-mail: adam1670@op.pl

Streszczenie

Celem niniejszego artykułu był przegląd badań dotyczących populacji stulatków i superstulatków z uwzględnieniem takich aspektów, jak wielochorobowość, mechanizmy starzenia się oraz sprawność poznawcza. Artykuł prezentuje dane z badań epidemiologicznych, badań podłużnych oraz studiów przypadków, wskazując, że w tej grupie wiekowej u części osób możliwe jest utrzymanie prawidłowej sprawności poznawczej mimo obecności zmian neuropatologicznych charakterystycznych dla otępienia alzheimerowskiego. Integracja wyników badań neuropatologicznych oraz ocen neuropsychologicznych może pomóc w identyfikacji podgrup 100-letnich pacjentów, którzy są odporni na zmiany charakterystyczne dla otępienia, co może być przydatne w badaniach nad mechanizmem długowieczności. W diagnostyce różnicowej pacjentów 100-letnich i starszych konieczne jest uwzględnienie stwardnienia hipokampa. Zaprezentowano charakterystykę tego zaburzenia z uwzględnieniem profilu neuropatologicznego oraz neuropsychologicznego. Dane z badań wskazują na podobieństwa zaburzeń poznawczych w stwardnieniu hipokampa oraz otępieniu alzheimerowskim, z powodu których wspomniane schorzenia mogą być trudne do rozróżnienia wyłącznie na podstawie badania klinicznego. Artykuł przedstawia również dane dotyczące wywiadu, obserwacji, diagnostyki przesiewowej oraz testów wykorzystywanych w diagnostyce neuropsychologicznej w tej grupie wiekowej w badaniach zagranicznych, które mogą być przydatne w codziennej praktyce klinicznej. Przegląd badań wskazuje, że starzenie się wolne od otępienia jest możliwe i w związku z tym konieczne jest opracowanie oraz zastosowanie adekwatnych narzędzi oceny funkcji poznawczych w tej grupie wiekowej.

Słowa kluczowe: starzenie, otępienie, stulatkowie, diagnostyka neuropsychologiczna.

Abstract

The purpose of this article was to review studies on the population of centenarians and supercentenarians, taking into account such aspects as multimorbidity, mechanisms of aging and cognitive performance. The article presents data from epidemiological studies, longitudinal studies and case studies indicating that in this age group it is possible for some individuals to maintain normal cognitive performance despite the presence of neuropathological changes characteristic of Alzheimer's dementia. The integration of neuropathological findings and neuropsychological assessments may be useful in identifying subgroups of centenarian patients who are resistant to changes characteristic of dementia, which may be useful in studies of the mechanism of longevity. In the differential diagnosis of centenarian and elderly patients, it is necessary to consider hippocampal sclerosis. The characteristics of this disorder are presented, taking into account the neuropathological and neuropsychological profile. Data from studies indicate the similarity of cognitive impairment in hippocampal sclerosis and Alzheimer's dementia, which may make the aforementioned conditions difficult to distinguish based on clinical examination alone. The article also presents data on history, observation, screening diagnosis and tests used in neuropsychological diagnosis in this age group in foreign studies, which may be useful in daily clinical practice. The review of studies indicates that dementia-free aging is possible, and therefore it is necessary to develop and use adequate tools to assess cognitive function in this age group.

Key words: aging, dementia, centenarians, neuropsychological diagnostics.

Wstęp

Coraz częściej wskazuje się na „wzbogacenie dziedziczności” i efekt Flynna (Flynn 2018), który wiąże się z obserwowanym w XX wieku wzrostem wskaźnika IQ z pokolenia na pokolenie, co zostało udokumentowane w co najmniej 34 krajach. Większość ocen klinicznych dotyczących choroby Alzheimera skupia się na badaniach na różnych etapach choroby od fazy przedklinicznej do ciężkiej postaci otępienia. Choroba Alzheimera jest definiowana przez zróżnicowane objawy kliniczne, dysfunkcję poznawczą, specyficzne zmiany patomorfologiczne w mózgu oraz identyfikację biomarkerów w postaci β -amyloidu i białka tau, oznaczanych w płynie mózgowo-rdzeniowym i w surowicy. Podejściem, które poszerza poznawanie przyczyn otępienia alzheimerowskiego, jest badanie osób wykazujących odporność na proces otępienny. W tej grupie wyróżnia się osoby, które zdołały uniknąć powstania patologicznych markerów choroby Alzheimera, a także osoby, które zachowują sprawność poznawczą, mimo że wykryto u nich patologię charakterystyczną dla choroby Alzheimera (Arenaza-Urquijo i Vemuri 2018; Shaffer 2021). Dane z badań nad kohortami stulatków można potraktować jako cenne źródło informacji dotyczących behawioralnych, środowiskowych i biologicznych mechanizmów procesu starzenia się (Andersen 2020). W artykule podjęto próbę przeglądu różnych problemów klinicznych oraz neuropsychologicznych dotyczących wspomnianej populacji.

Wyniki badań – wielochorobowość a wiek

Częstość występowania chorób i stanowiącej ich konsekwencję niepełnosprawności oraz liczba lat życia z rozpoznaną chorobą mają tendencję do wzrostu (GDB 2018; Crimmins i Beltran-Sanchez 2011). Długowieczność wiąże się natomiast ze zmniejszonym ryzykiem zachorowalności na choroby związane z wiekiem (w tym nowotwory, choroby układu krążenia, udary mózgu oraz otępienie) oraz z ich opóźnionym wystąpieniem (Andersen i wsp. 2012; Ismail i wsp. 2016). Wyjaśnienie mechanizmów długowieczności będzie zatem rzutowało na wydłużenie liczby lat życia w zdrowiu. Przez cały okres starości stulatkowie mają mniej chorób oraz mniej ograniczeń w wykonywaniu codziennych czynności, a także rzadziej są hospitalizowani w porównaniu z rówieśnikami, którzy nie dożyli 100 lat (Ailshire i wsp. 2015). Osiągnięcie zaawansowanego

wieku wiąże się z kompresją chorobowości i niepełnosprawności lub skróceniem odsetka czasu spędzonego z chorobą i niepełnosprawnością pod koniec życia (Engberg i wsp. 2009). Jest to szczególnie widoczne w populacji osób powyżej 110. roku życia, nazywanych superstulatkami. Osoby po 90. roku życia, których stan zdrowia zależy bardziej od czynników genetycznych niż środowiskowych, można podzielić na trzy kategorie: 1) osoby z wielochorobowością, u których ma ona późniejsze konsekwencje, 2) osoby tolerujące wielochorobowość, u których jest ona niejako mniej szkodliwa, 3) osoby wolne od wielochorobowości (Derejczyk 2022a, 2022b).

Superstulatkowie spędzają średnio tylko 5% czasu swojego życia z chorobą związaną z wiekiem w porównaniu z 18% w młodszych grupach kontrolnych (Andersen i wsp. 2012), a przy tym wielu z nich utrzymuje niezależność funkcjonalną do wieku 100 lat (Arai i wsp. 2014). Zdolność do osiągnięcia późnej starości bez choroby związanej z wiekiem to składowa ekstremalnego fenotypu, który może pozwolić na identyfikację takich wariantów genetycznych, które wiążą się z mniejszym ryzykiem wystąpienia procesu otępiennego (Andersen 2020).

Dane dotyczące wielochorobowości u stulatków są jednak zróżnicowane. Badanie stulatków z Tokio (Takayama i wsp. 2007) wykazało, że ponad 95% z nich cierpiało na choroby przewlekłe, najczęściej były to nadciśnienie tętnicze, choroby serca, udar, złamania i zaćma, natomiast rzadko – cukrzyca. W badaniu *Georgia Centenarian Study* wyróżniono dwa obszary chorób przewlekłych: jeden obejmował choroby sercowo-naczyniowe, zapalenie płuc, osteoporozę, anemię i choroby nowotworowe, drugi natomiast otępienie, zaburzenia psychiatryczne i zaburzenia neurologiczne (Arnold i wsp. 2010). W polskiej próbie badanych stulatków nadciśnienie stwierdzono u 29% przy kryterium 160/95 mm Hg i 65% przy kryterium 140/90 mm Hg (Życzkowska i wsp. 2004).

Niektórzy badacze zajmujący się tematem długowieczności donoszą o paradoksie zdrowia fizycznego u osób bardzo zaawansowanych wiekowo (Arai i wsp. 2017). Zaobserwowano, że wyznaczniki stanu zdrowia fizycznego, które są uważane za czynniki ryzyka w wieku średnim, mogą mieć znaczenie ochronne w bardzo późnym okresie życia (np. większa masa ciała, podwyższone ciśnienie krwi, większa zawartość tkanki tłuszczowej). Dla wyjaśnienia tego paradoksu kluczowa jest charakteryzująca daną osobą tolerancja stanu chorobowego (Derejczyk 2022b). Na podstawie efektywnego utrzymywa-

nia w czasie życia stabilności genomu, podlegającego wpływom wewnętrznych i zewnętrznych czynników chorobowych i środowiskowych, ludzi można podzielić na kontrolujących stabilność genomu słabo bądź mocno (Caruso i wsp. 2022). W minionych 50 latach opisano setki genów związanych z długowiecznością. Kluczowe są geny regulujące naprawę DNA, tempo skracania telomerów, cykl komórkowy, wydatkowanie energii, onkogenezę, apoptozę, geny kontrolujące stres oksydacyjny, glikację, wrażliwość na insulinę, nieinfekcyjne zapalenie tkanek. U osób długowiecznych wpływy środowiskowe, modulując aktywność transkrypcyjną, uruchamiają ilościowe i jakościowe zasoby białek związanych z efektywną odpowiedzią na stres i z narządową tolerancją choroby. Sprawność sterowania stabilnością genomu, utrzymanie homeostazy tkankowej oraz kontrola procesów zapalnych i onkogenezy są podstawą podziału osób długowiecznych na nieliczną kategorię osób wolnych od chorób, kategorię osób tolerujących w szczególności sposób obecności chorób i kategorię osób podatnych na choroby i pozostających w stanie kruchości (Bin-Jumah i wsp. 2022; Derejczyk 2022b). Szewieczek i wsp. (2015) stwierdzili, że nieznacznie podwyższone ciśnienie krwi jest wskaźnikiem lepszego stanu zdrowia polskich stulatków. Autorzy zauważyli również pozytywny związek między wyższym ciśnieniem krwi a funkcjami poznawczymi, aż do skurczonego ciśnienia krwi 180 mm Hg. Dokonane obserwacje wskazują na polekową hipotensję jako czynnik przyspieszający apoptozę. Z kolei prawidłowa masa ciała w późnej starości może nie zapewnić zapasów tkanki tłuszczowej, które są potrzebne w sytuacji poważnych chorób, gdy nasila się katabolizm (Chung 2021).

Wyniki badań – sprawność poznawcza

Niektóre osoby osiągają wiek powyżej 100 lat z nieznacznie osłabionymi funkcjami poznawczymi, co wskazuje, że upośledzenie funkcji poznawczych nie jest nieuniknione w późniejszym wieku (Poon i wsp. 2012; Mossakowska i wsp. 2014). Badania w młodszych grupach wiekowych (20–90 lat) wykazały, że starzeniu się towarzyszy zachowanie funkcji językowych, pamięci semantycznej i rozumowania abstrakcyjnego, podczas gdy pogorszenie obserwuje się w takich domenach, jak szybkość przetwarzania informacji, funkcje wykonawcze oraz pamięć epizodyczna i operacyjna (Salthouse 2011, 2019).

Przegląd badań pokazuje, że starzenie się wolne od otępienia jest możliwe. W związku z tym

istotne jest opracowanie i zastosowanie adekwatnych pomiarów funkcjonowania poznawczego dla grupy stulatków i tzw. superstulatków (Qiu i Fratiglioni 2018). Studia przypadków dowodzą, że pojedyncze osoby z tego przedziału wiekowego mogą zachować nadzwyczajne zdolności poznawcze oraz fizyczne. Jeden z nich dotyczył 118-letniej pacjentki, której wyniki testów neuropsychologicznych wykazały poprawę funkcjonowania poznawczego w ciągu 6 miesięcy (Ritchie 1995). Innym przykładem jest 112-letnia kobieta, która uzyskała wynik równy 27 w *Krótkiej skali oceny stanu psychicznego (Mini Mental State Examination – MMSE)*. W wieku 113 lat jej wyniki ciągle mieściły się w zakresie normy dla osób starszych z przedziału wiekowego 60–75 lat, a po śmierci w wieku 115 lat w badaniu mózgu nie stwierdzono znaczącej patologii naczyniowej (den Dunnen i wsp. 2008). U wspomnianych pacjentek występowało upośledzenie wzroku i słuchu.

W badaniach epidemiologicznych dotyczących stulatków bardziej przydatne są badania podłużne, rozciągnięte w czasie, niż badania przekrojowe (Perls 2021). W historycznym badaniu Nun (Snowdon 2003), które łączyło coroczne oceny funkcji poznawczych i sprawności fizycznej z pośmiertnymi ocenami neuropatologicznymi, wykazano, że długowieczność może współwystępować z zachowanymi zdolnościami poznawczymi, co znajduje odzwierciedlenie w wynikach testów przesiewowych (jedna z sióstr w wieku 100 lat uzyskała wynik w MMSE równy 28/30, kiedy zmarła w wieku 101 lat badanie autopsyjne nie wykazało w jej mózgu istotnych odchyżeń od normy). W badaniach holenderskich stulatkowie, którzy uzyskali wynik 26 lub więcej w MMSE, utrzymali wysoki poziom sprawności poznawczej potwierdzony w badaniu kontrolnym dwa lata później (Beker i wsp. 2020). Korzystając z danych z badania 100-plus przeprowadzonego na Uniwersytecie w Amsterdamie, Beker i wsp. (2021) przebadali grupę 340 sprawnych poznawczo stulatków, a następnie przez okres 4 lat wykonywali coroczne kompleksowe testy oceniające ich sprawność poznawczą, m.in. *Rivermead Behavioral Memory Test*, *Visual Association Test* (opisany w dalszej części pracy), *Test łączenia punktów (Trail Making Test)*, podtesty *Powtarzanie cyfr ze Skali inteligencji Wechslera dla dorosłych*, *Test fluencji słownej*, *Test rysowania zegara*, *Visual Object and Space Perception Battery*. Warto zauważyć, że oceny neuropsychologiczne w tym badaniu były kompleksowe, podczas gdy inne badania często opierają się wyłącznie na wynikach MMSE. W omawianym badaniu podczas średnio

1,6 roku obserwacji nie stwierdzono pogorszenia funkcji poznawczych, z wyjątkiem niewielkiego osłabienia pamięci. W ramach tego badania u 44 osób wykonano badanie autopsyjne, które wykazało u większości obecność znacznych zmian neuropatologicznych przy relatywnie dobrym funkcjonowaniu poznawczym. Może to wynikać z obecności tzw. rezerwy poznawczej (Beker i wsp. 2021). Dane z dotychczas prowadzonych badań sugerują, że wśród stulatków częstość występowania otępienia była niska, co może wskazywać na odporność na otępienie alzheimerowskie i pokrewne otępienia, mimo że badane osoby były w grupie ryzyka – z uwagi na skrajnie podeszły wiek (Hou i wsp. 2019) oraz odkładanie się β -amyloidu i białka tau w mózgu (Braak i wsp. 2011).

Wyniki badań podłużnych wskazują, że długotrwała stabilność poziomu funkcjonowania poznawczego stulatków może przebiegać odmiennie niż u osób młodszych. Obserwowane w testach pogorszenie pamięci u zdrowych poznawczo stulatków było większe w porównaniu z osłabieniem pamięci u zdrowych poznawczo osób w wieku 65–85 lat (Salthouse 2019). Spadek ten był jednak niższy w porównaniu ze spadkiem obserwowanym u pacjentów z otępieniem alzheimerowskim w wieku ok. 65 lat, których pamięć pogorszyła się szybciej (pamięć osoby 100-letniej pogarsza się wolniej niż osoby młodszej z otępieniem alzheimerowskim) (Smits i wsp. 2015). Warto zaznaczyć, że w części prezentowanych badań narzędzia pomiarowe musiały zostać odpowiednio zmodyfikowane ze względu na ograniczenia sensoryczne i fizyczne pacjentów. Uzyskane przez nich wyniki mogły być porównane tylko z normami ustalonymi dla osób młodszych, gdyż dla superstulatków brakuje takich norm (Shaffer 2021). Wskazuje to na potrzebę stworzenia nowych narzędzi do oceny sprawności poznawczej u osób długowiecznych.

Z metaanaliz dotyczących częstości występowania otępienia w starszym wieku wynika, że wśród osób w wieku 65–69 lat odsetek ten wynosi ok. 1–3%, z wykładniczym wzrostem w grupach coraz bardziej zaawansowanych wiekowo (Prince i wsp. 2013). Część badań wskazuje na rozpowszechnienie otępienia na poziomie ok. 60–70% w grupie stulatków, jednak istnieje duża zmienność wyników w poszczególnych badaniach, najprawdopodobniej zależna od metodologii (Calvert i wsp. 2006). Dane z różnych badań wskazują, że średnio jedna czwarta z tej populacji nie ma zaburzeń poznawczych (Kliegel i wsp. 2004; Engberg i wsp. 2009; Poon i wsp. 2012; Zeng i wsp. 2017). Badanie grupy

stulatków w kierunku występowania zespołu otępiennego przyniosło zróżnicowane rezultaty w zależności od kraju. W Danii u 51% badanych ustalono to rozpoznanie (Andersen-Ranberg 2001), we Włoszech 54% (Motta i wsp. 2008), w Nowej Anglii 21% (Silver i wsp. 2011). Analiza dokumentacji medycznej w Wielkiej Brytanii wykazała, że w tej populacji tylko u 12% kobiet i 6% mężczyzn rozpoznano otępienie (Hazra i wsp. 2015). Z kolei autorzy *Fordham Centenarian Study* (119 pacjentów w wieku 95–107 lat) nie stwierdzili żadnych lub stwierdzili bardzo niewiele ograniczeń poznawczych w badanej grupie (Jopp i wsp. 2016). W innym badaniu grupa 188 australijskich stulatków miała zachowaną sprawność poznawczą (Richmond i wsp. 2012). Prawie 57% z 228 Chińczyków w wieku 100–112 lat było niezależnych (Huang i wsp. 2020). Z kolei w badaniach japońskich (*The Tokyo Study*) na grupie 304 osób (65 mężczyzn, 239 kobiet, średni wiek 101 lat, odchylenie standardowe 1,3 roku) średni wynik MMSE wyniósł 12,45 (odchylenie standardowe 8,45). W przypadku populacji amerykańskiej w badaniu stanu Georgia, które obejmowało 287 osób (98–109 lat, średnia wieku 100 lat, odchylenie standardowe 2,01 roku) średni wynik MMSE wyniósł 16,83 (odchylenie standardowe 8,80) (Martin i wsp. 2019). W grupie 57 stulatków, u których nie rozpoznano otępienia, odkryto lepszą łączność funkcjonalną w prawej sieci czołowo-ciemieniowej i silniejszą łączność funkcjonalną między tymi obszarami w porównaniu z osobami w wieku 76–79 lat. Ponadto wskazywano na nie naruszony, bilateralny (obupółkulowy) wzorzec sprawności neuronalnej, co mogło ułatwić utrzymanie efektywności procesów poznawczych i być jednym ze wskaźników pomyślnego starzenia się (Jiang 2020). Społeczność japońskiej Okinawy, która charakteryzuje się najwyższą średnią długością życia i liczbą ponad 1000 stulatków, została zbadana w latach 1975–2015 (Willcox i wsp. 2017). Styl życia mieszkańców obejmował dietę niskokaloryczną i bogatą w warzywa. W stanie Waszyngton w USA jednym z czynników związanych z możliwością osiągnięcia 100 lat było mieszkanie w okolicach sprzyjających spacerom (Bhardwaj i wsp. 2020). Liczne dane z badań wskazują, że ćwiczenia fizyczne mogą odgrywać ochronną rolę wobec funkcji poznawczych i sprzyjać spowolnieniu procesu starzenia się mózgu (Horowitz i wsp. 2020).

Jedną z hipotez na temat zachowania sprawności poznawczej u części osób wskazuje na okres prenatalny i noworodkowy – proces selekcji neuronów w korze mózgowej w tym czasie był

dokładniejszy, dzięki czemu mniejsza ich liczba w późniejszym okresie była podatna na degenerację pod wpływem złogów amyloidowych. Wczesne prawidłowe ukształtowanie pozostawiło „zdrowszy” i silniejszy układ neuronów w obwodach korowych, które stały się bardziej odporne na zmiany związane z wiekiem (Bugiani 2020). Odporność poznawcza i odporność mózgu są definiowane odpowiednio przez poziom funkcji poznawczych i integralność strukturalną tkanki mózgowej, pomimo cech wskazujących na obecność zmian neuropatologicznych charakterystycznych dla otępienia. Osoby, które dożywają 100 lat lub więcej, a nie mają zmian neuropatologicznych otępienia alzheimerowskiego, są uważane za odporne na to otępienie. Poprzez zintegrowanie ocen neuropsychologicznych i badań neuropatologicznych można zidentyfikować podgrupy 100-letnich pacjentów, którzy są odporni na zmiany neuropatologiczne charakterystyczne dla otępienia alzheimerowskiego. Różne badania potwierdzają hipotezę, że u stulatków zachowana sprawność poznawcza nie wiąże się z brakiem neurodegeneracyjnych czynników sprawczych, ale z korzystaniem z mechanizmów ochronnych (Gutman i wsp. 2020). Badania autopsyjne wykazały, że cechy neuropatologiczne związane z wiekiem i chorobami neurodegeneracyjnymi, takie jak patologia β -amyloidu i białka tau, a także miażdżyca, występowały obficie u większości stulatków ($n = 40$), podczas gdy patologia ciał Lewy’ego i pTDP-43 była rzadka (Ganz i wsp. 2018). Zaobserwowano, że zwiększone nasilenie obciążeń patologicznych (zwłaszcza splątków neurofibrylarnych) korelowało z niższą sprawnością poznawczą ocenianą za pomocą testów przesiewowych (średni wynik MMSE 24, odchylenie standardowe 4,5). Z kolei mózgową angiopatia amyloidowa wiązała się z pogorszeniem funkcji wykonawczych ocenianych za pomocą *Testu rysowania zegara* u stuletnich pacjentów. Autorzy badania stwierdzili, że chociaż stulatkowie z tej kohorty uniknęli upośledzenia funkcji poznawczych bądź było ono u nich opóźnione aż do skrajnego wieku, ich mózgi ujawniły różne poziomy cech neuropatologicznych charakterystycznych dla choroby, z których tylko część była związana z gorszą sprawnością poznawczą (Ganz i wsp. 2018). Badania wykazały, że powyżej 95. roku życia coraz silniejszy jest wpływ czynników genetycznych na zmienność wieku przeżycia. Wskazuje to na konieczność identyfikacji mechanizmów biologicznych, które zapewniają odporność poznawczą, a w niektórych przypadkach nawet odporność na procesy i choroby neurodegene-

racyjne (Sebastiani i Perls 2012). Wspomniana odporność może być wyjaśniona zgromadzeniem rezerwy poznawczej (Arenaza-Urquijo i Venuri 2020; Stern i wsp. 2020). Koncepcja rezerwy poznawczej odnosi się do posiadania większej ilości zasobów neuronalnych dostępnych przez całe życie dzięki dziedziczeniu lub treningowi, co tłumaczy opóźnienie pojawienia się objawów klinicznych (Stern i wsp. 2020). Do czynników rezerwy poznawczej można zaliczyć: wykształcenie, większą częstotliwość aktywności poznawczej, wskaźnik inteligencji przed chorobą, a także stan łożyska mikrokrążenia mózgowego oraz wydolność bariery krew–płyn mózgowo-rdzeniowy. Potwierdzają to badania, w których wykazano, że poznawczo zdrowi stulatkowie w badanych kohortach mieli wyższy poziom wykształcenia i wyższy poziom społeczno-ekonomiczny w porównaniu z osobami z kohorty urodzeniowej (Beker i wsp. 2021). Nie zawsze jednak w badaniach stwierdza się korelacje między czynnikami rezerwy poznawczej a tempem spadku zdolności poznawczych zarówno w grupie osób 100-letnich, jak i 75-letnich (Wilson i wsp. 2019). Należy zaznaczyć, że chociaż często wykorzystuje się pojęcie rezerwy poznawczej, to na poziomie teoretyczno-definitywnym i metodologicznym nie do końca sprecyzowano, co stanowi o jej istocie (moc/energia przetwarzania systemu poznawczego, „paliwo” mentalne, gęstość receptorów, ilość połączeń dendrytycznych, wydajność w zakresie neuroplastyczności, stan krążenia mózgowego) oraz który parametr należy uznać za najważniejszy (pamięć, uwagę, funkcje wykonawcze). Trudno również określić, czy zasoby poznawcze należy rozpatrywać z perspektywy teorii inteligencji, funkcji wykonawczych, tworzenia śladów pamięci, oceny neurofizjologicznej zjawiska neuroplastyczności czy innego, nieuwzględnianego dotychczas elementu tworzącego wydolność poznawczą.

Wyniki badań – diagnoza różnicowa

Stwardnienie hipokampa (*hippocampal sclerosis* – HS) jest powszechne w populacji osób najstarszych, najczęściej współwystępuje z patologią neurodegeneracyjną (Kero i wsp. 2018). Termin „stwardnienie hipokampa” jest używany w odniesieniu do choroby mózgu związanej z podeszłym wiekiem, utratą neuronów i glejozą w obrębie hipokampa. Zmiany te są nieproporcjonalne do patologii związanej z otępieniem alzheimerowskim (Nelson i wsp. 2013; Zarow i wsp. 2012; Murray i wsp. 2011, 2014) i często wiążą się z patologią TDP-43 (białko wiążące

odpowiedź transaktywną 43) (Hokkanen i wsp. 2018; McAleese i wsp. 2017; Nag i wsp. 2015). W badaniu *Vanta 85+* ocena neuropatologiczna wykonana na grupie 302 osób wykazała utratę neuronów i zmiany patologiczne w sektorze CA1 hipokampa u 47 osób, a 51% z tych zmian występowało obustronnie (Kero i wsp. 2018). Stwardnienie hipokampa może się objawiać obecnością blaszek amyloidowych, splątków neurofibrylarnych i ciał Lewy'ego (Hokkanen i wsp. 2018). Wskazuje się również na etiologię naczyniową HS, wysokie tempo metabolizmu i niedostateczne zaopatrzenie ze strony sieci mikronaczyniowej (hialinizacja), co może predysponować do niedotlenienia neuronów CA1, chociaż wyniki badań weryfikujących tę hipotezę są sprzeczne (Nelson i wsp. 2013; Neltner i wsp. 2014; Derejczyk 2022b).

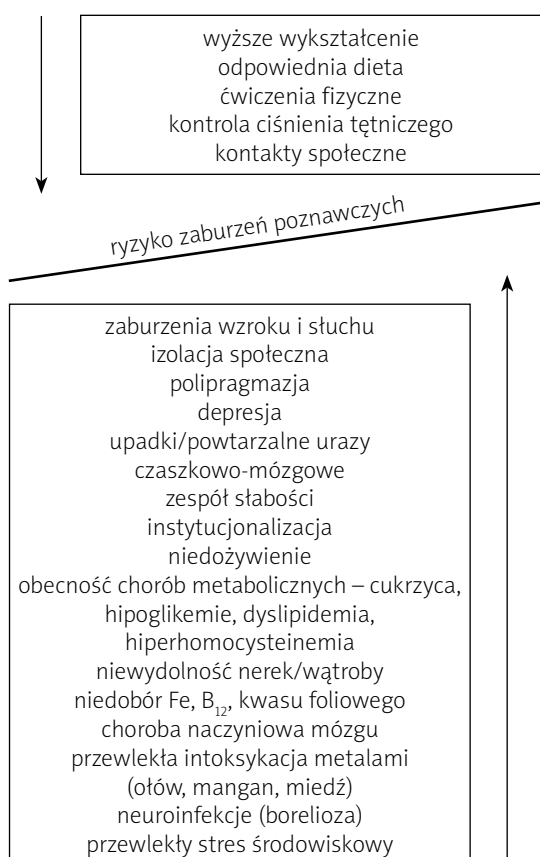
Stwardnienie hipokampa jest powszechną przyczyną otępienia u najstarszych pacjentów, ale może być błędnie diagnozowane jako choroba Alzheimer'a ze względu na podobieństwo w obrazie klinicznym, który charakteryzuje się zaburzeniami funkcji poznawczych i pogorszeniem funkcjonowania. Częstość występowania HS jest zmienna i waha się od 2,8% do 20% (Dutra i wsp. 2015; Nelson i wsp. 2011a; Zarow i wsp. 2012). Ostatnie metaanalizy wykazały, że szczyt zachorowań przypada po 95. roku życia (Nelson i wsp. 2011a, 2011b). Według autorów artykułu deficyty poznawcze pojawiające się w tym okresie życia, ich obraz i dynamika pozwalają na rozróżnienie pomiędzy późną postacią otępienia alzheimerowskiego (rzadko spotykane) a HS z łagodnym otępieniem (często spotykane).

Otępienie w HS przejawia się zaburzeniami pamięci, upośledzeniem funkcji językowych, funkcji wykonawczych, uwagi, funkcji wzrokowo-przestrzennych oraz szybkości percepcyjnej. Początkowo często zaburzona jest percepcja osi czasu (Nag i wsp. 2015; Zarow i wsp. 2012). Stwardnienie hipokampa może być niezwykle trudne do odróżnienia od otępienia alzheimerowskiego, zwłaszcza o późnym początku (Murray i wsp. 2014; Brenowitz i wsp. 2014; Pao i wsp. 2011), poza tym HS często współwystępuje z innymi patologiami neurodegeneracyjnymi (Nelson i wsp. 2016; Neltner i wsp. 2014). Należy podkreślić, że granica między HS a otępieniem alzheimerowskim jest bardzo trudna do uchwycenia, ponieważ HS występuje u osób zarówno z niskim, jak i wysokim nasileniem patologii charakterystycznej dla otępienia alzheimerowskiego (Brenowitz i wsp. 2014). Jak już wspomniano, częstość występowania HS wzrasta po 95. roku życia, podczas gdy częstość

występowania choroby Alzheimer'a spada w tej grupie wiekowej (Nelson i wsp. 2011a, 2011b). W badaniach porównujących otępienie alzheimerowskie i HS stwierdzono, że uczestnicy z HS przejawiali mniejsze zaburzenia funkcji poznawczych i mniejszy deficyt funkcjonalny (Brenowitz i wsp. 2014; Smirnov i wsp. 2019). Porównanie profili poznawczych otępienia alzheimerowskiego i HS przyniosło niespójne wyniki oraz ujawniło większy deficyt wzrokowo-przestrzenny i deficyt uwagi u pacjentów z chorobą Alzheimer'a. W chorobie Alzheimer'a obserwuje się większy deficyt w zadaniach wymagających przetwarzania wzrokowo-przestrzennego oraz semantycznego, co może być związane z uszkodzeniem sieci czołowo-skroniowej oraz ciemieniowo-potylicznej (Binder i Desai 2011; Mascali i wsp. 2018; Deng i wsp. 2016). Osoby z HS długo utrzymują prawidłowe relacje z bliskimi i potrafią reagować emocjonalnie adekwatnie do sytuacji, czego nie stwierdza się powszechnie u chorych z otępieniem alzheimerowskim (obserwacje własne). Dane wskazują również, że pacjenci z HS wykazują wolniejszy spadek wyniku w MMSE na przestrzeni lat niż pacjenci z chorobą Alzheimer'a mimo zbliżonego poziomu wyjściowego ogólnej sprawności poznawczej (Murray i wsp. 2014; Smirnov i wsp. 2019). Wyniki 5-letnich badań podłużnych z wykorzystaniem testów psychologicznych wykazały wolniejsze tempo spadku wyników u osób z HS w stosunku do pacjentów z chorobą Alzheimer'a w miarach funkcji językowych (*Bostoński test nazywania*, *Test fluencji słownej*) i pamięci (*The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease – CERAD*, *Kalifornijski test uczenia się językowego – CVLT*) mimo braku różnic na początku badania. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie funkcji wykonawczych mierzonych *Testem łączenia punktów* i podtestem *Symbole cyfr ze Skali inteligencji Wechslera dla osób dorosłych* (Smirnov i wsp. 2019). Dane z badań wskazują na ogólne podobieństwo zaburzeń poznawczych w HS i chorobie Alzheimer'a, co powoduje, że te schorzenia mogą być trudne do rozróżnienia wyłącznie na podstawie badania klinicznego.

W przypadku superstulatków używanie rozpowszechnionej skali MMSE jest mniej przydatne niż w grupie osób do progu 100 lat (obserwacje własne). W dotychczas prowadzonych badaniach żaden test nie uzyskał wystarczającej mocy dyskryminacyjnej w różnicowaniu opisanych powyżej zaburzeń (Smirnov i wsp. 2019; Nelson i wsp. 2011a). Wydaje się, że HS jest postępującym procesem patologicznym, który powoduje stopniowy spadek funkcji poznaw-

czych, ale w wolniejszym tempie niż w chorobie Alzheimerera. Profil deficytów poznawczych sugeruje, że skutki tej patologii nie wynikają jedynie z uszkodzenia hipokampa, jak może sugerować nazwa, ale prawdopodobnie obejmują również obszary kory nowej oraz wzajemne połączenia między tymi obszarami (Smirnov i wsp. 2019). W diagnostyce różnicowej przydatne może być badanie z użyciem rezonansu magnetycznego. W jednym z badań stwierdzono, że analiza objętości wybranych obszarów hipokampa, m.in. obszaru CA1 (w odniesieniu do całkowitej objętości hipokampa jako wskaźnika), może być przydatna w różnicowaniu HS i choroby Alzheimerera (większa atrofia pola CA1 w HS) (Woodworth i wsp. 2021). Obecnie w kontekście HS mówi się o szerszym spektrum patologii z wyszczególnieniem również wczesnych stadiów, które wykazują związek z dominującą w układzie limbicznym związaną z wiekiem encefalopatią typu TDP-43 (*limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy* – LATE). Problemy poznawcze u osób z zespołem LATE przebiegają wolniej niż u osób z chorobą Alzheimerera. Te dwa zespoły chorobowe mogą też nakładać się na siebie (Ortega-Cruz i wsp. 2023).



Ryc. 1. Czynniki wspomagające oraz zaburzące sprawność poznawczą u najstarszych pacjentów

Diagnostyka funkcji poznawczych

Zaburzeniom poznawczym w grupie stulatków mogą sprzyjać takie czynniki, jak: zwiększona częstość występowania deficytów sensorycznych (wzroku i słuchu), choroby współistniejące prowadzące do polipragmazji, izolacja społeczna (Borders i Sajjadi 2021). Wpływ tych czynników na sprawność poznawczą ilustruje rycina 1. Ich identyfikacja może być przydatna w procesie diagnostycznym mającym na celu oszacowanie sprawności poznawczej pacjenta 100-letniego jeszcze przed przystąpieniem do oceny przesiewowej.

Zastosowanie długich baterii testów neuropsychologicznych u pacjentów w zaawansowanym wieku (powyżej 90 i 100 lat) może być trudne ze względu na większą męczliwość tych osób. Ponadto wyniki badań z użyciem takich baterii są trudniejsze do interpretacji, ponieważ grupa stulatków może być ujmowana razem z tzw. młodszymi starszymi (tj. osobami poniżej 85. roku życia) lub grupy kontrolne mogą mieć zbyt małą liczebność (Reynolds i wsp. 2015). Dwa raporty oparte na podłużnym badaniu dotyczącym otępienia i czynników ryzyka w grupie najstarszych pacjentów *The 90+ Study* zapewniły pewne dane normatywne, lecz tylko w odniesieniu do populacji amerykańskiej (Melikyan i wsp. 2019; Whittle i wsp. 2007). We wspomnianych badaniach zaproponowano następujący zestaw testów: MMSE, *Bostoński test nazywania*, *Test fluencji słownej*, *Test łączenia punktów* (część A i B), *Kalifornijski test uczenia się językowego*, *Test rysowania zegara*, CERAD i *Powtarzanie cyfr ze skali inteligencji Wechslera dla osób dorosłych*. W przeprowadzonych badaniach pacjenci w normie poznawczej wykazali pogorszenie sprawności poznawczej w przebiegu fizjologicznego starzenia, które może być związane z deficytami sensorycznymi, zaburzeniami afektywnymi (depresją) oraz subkliniczną patologią neurodegeneracyjną, ale niewynikającą ze współchorobowości. Ze względu na brak polskich danych normalizacyjnych dla tej grupy wiekowej w tabeli 1 zaprezentowano wyniki badań zagranicznych z uwzględnieniem metod ogólnodostępnych i stosowanych w ramach przesiewowej oceny funkcji poznawczych. Należy jednak podkreślić, że uzyskane wyniki dotyczą amerykańskiej populacji stulatków będących w normie poznawczej i nie mogą stanowić rekomendowanego punktu odcięcia. Mogą być jedynie pewnego rodzaju punktem odniesienia wykorzystywanym z dużą ostrożnością w codziennej praktyce klinicznej.

Tabela 1. Wyniki testów przesiewowych oraz psychologicznych wykorzystywanych w grupie pacjentów stuletnich. Opracowanie własne na podstawie przeglądu piśmiennictwa

Test	Przedział wiekowy N = 403		
	90–91 lat (M ±SD)	92–94 lat (M ±SD)	≥ 95 lat (M ±SD)
MMSE	28,0 ±1,7	28,2 ±1,7	27,4 ±1,9
Fluencja semantyczna (zwierzęta)	14,8 ± 4,2	14,7 ±3,8	13,8 ±4,0
Fluencja fonetyczna (litera F)	12,9 ±4,2	12,7 ±3,9	12,7 ±4,5
Test rysowania zegara (skala 0–8)	6,2 ±1,7	5,9 ±1,7	5,3 ±1,9
TMT (część A) – sekundy	57,2 ±5,1	53,3 ±18,8	63,4 ±29,0
TMT (część B) – sekundy	139,7 ±7,6	141,1 ±5,5	151,9 ±61,0
Powtarzanie cyfr (WAIS)	15,2 ±3,3	14,7 ±2,8	15,4 ±2,7
Bostoński test nazywania	13,2 ±1,8	12,8 ±1,9	12,1 ±2,0

MMSE (Mini Mental State Examination) – Krótka skala oceny stanu psychicznego, TMT (Trail Making Test) – Test łączenia punktów.

Należy zaznaczyć, że w ocenie/próbach w zakresie fluencji fonetycznej zaleca się wykorzystywanie litery „k” lub „s”.

W badaniach dotyczących populacji stulatków najczęściej wykorzystywanym testem był MMSE. Wskazuje się, że w prodromalnych stadiach zespołu otępiennego w niewystarczający sposób ocenia on funkcje wykonawcze, funkcje wzrokowo-przestrzenne, a zadania oceniające funkcje językowe oraz mnesticzne są zbyt proste (Barczak i wsp. 2012). W nielicznych publikacjach próbuje się jednak oszacować jego mocne i słabe strony w kontekście badania osób długowiecznych. Pacjenci przedstawiani w studiach przypadków niejednokrotnie nie mają objawów wskazujących na otępienie (badanie kliniczne *Clinical Dementia Rating* – CDR), ale osiągają niskie wyniki w skali MMSE, ponieważ deficyty sensoryczne, percepcyjne utrudniają wykonanie testu (Takao i wsp. 2016). W czterech studiach przypadków zaprezentowanych przez Takao i wsp. (2016) wyniki neuropatologiczne ujawniły tylko łagodną atrofię w płatach czołowych i/lub skroniowych. Pierwsza pacjentka 111-letnia, wyniki MMSE: 15/30, otępienie alzheimerowskie średniego stopnia wg kryteriów NIA-AA (*National Institute on Aging and Alzheimer's Association* – NIA-AA, 2011 r.), druga pacjentka 113-letnia, wynik MMSE: 22, niski poziom otępienia alzheimerowskiego wg kryteriów NIA-AA. U żadnej z tych pacjentek nie zaobserwowano HS, a jedynie łagodne rozrzedzenia istoty białej. Z dostępnych testów przesiewowych w badaniu osób w wieku powyżej 100 lat zastosowanie mogą znaleźć testy, których czas wykonania jest krótszy, tj. poniżej 5 minut (np. *Mini-Cog*, *Cognitive Disorders Examination* – *Codex*, *Six-Item-Cognitive-Impairment-Test* – 6CIT, *Abbreviated Mental Test Score* – AMTS) lub 5–10 minut (np. MMSE, *DemTect*, *Short*

Montreal Cognitive Assessment, *Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination* – MACE). Należy podkreślić, że większość testów, których czas wykonania jest krótszy niż 5 minut, ma większą czułość i swoistość w wykrywaniu otępienia niż łagodnych zaburzeń poznawczych (*mild cognitive impairment* – MCI) (Larner 2020). Zastosowanie wyżej wymienionych narzędzi w grupie osób 100-letnich stwarza ryzyko uzyskania wyników fałszywie dodatnich, tj. rozpoznania zaburzeń poznawczych wpisujących się zgodnie z proponowanym punktem odcięcia w kategorię zespołu otępiennego, w sytuacji gdy pogorszenie funkcji poznawczych może wynikać z kumulacji skutków fizjologicznego starzenia się mózgu. Wszystkie wykorzystywane testy przesiewowe (*Mini-Cog*, MMSE, *Saint Louis University Mental Status Exam* – SLUMS, itd.) podlegają tym samym czynnikom ograniczającym, które zostały wyodrębnione we wcześniejszych studiach przypadków oraz w badaniach na kohortach, tj. deficytom sensorycznym, fizycznym oraz związanym z niskim niekiedy poziomem wykształcenia w tej grupie wiekowej.

Należy podkreślić, że chociaż status poznawczy stulatków i ponadstulatków może się wiązać z ogólną satysfakcją życiową i być częścią ich dobrego samopoczucia oraz funkcjonowania, to niestety trudno jest go ocenić za pomocą aktualnych miar testów przesiewowych (Arosio i wsp. 2017). W przytoczonych powyżej badaniach kohort osób 100-letnich był wykorzystywany również *Visual Association Test* (VAT), stosowany m.in. w *Georgia Centenarian Study*, *100-plus Study*. Materiał VAT składa się z sześciu kart przedstawiających dwa powiązane ze sobą obiekty (jeź na krześle, mała trzymająca parasol, klucz zwisający z balonu, kostka w rondlu, ptaszek w dziecięcym wózku i flaga stojąca w kałamarnicy) oraz sześciu kart

wskazówek pokazujących tylko jeden z dwóch obiektów z danej karty (np. małpę). W pierwszej kolejności badany jest proszony o nazwanie przedmiotów na kartach (np. krzesło), następnie ma za zadanie nazwać każdą parę powiązanych ze sobą obiektów (np. małpa z parasolem). W razie trudności wspomaga go badający. Następnie badanemu ponownie pokazywane są karty (bez żadnego dystraktora ani czasowego odroczenia) i jest on pytany, czego brakuje na danym obrazku (z wykorzystaniem pierwszego zestawu kart). Odpowiedzi mogą być ustne, pisemne, narysowane lub prezentowane niewerbalnie. Jeden punkt jest przyznawany, jeśli odpowiedź jest wystarczająco jasna, aby odróżnić obiekt docelowy od innych obiektów użytych w teście. Maksymalny wynik to 6 punktów (Lindeboom i wsp. 2002). Test nie ma polskiej normalizacji.

W diagnostyce neuropsychologicznej wykorzystuje się również podejście eksperymentalno-kliniczne, którego celem jest uzyskanie jak najwięcej informacji jakościowych na temat sposobu rozwiązywania zadania i scharakteryzowanie zaburzeń poznawczych. Wynik ilościowy, określający poziom wykonania zadań testowych, jest mniej istotny (Jodzio 2011).

Spośród metod eksperymentu klinicznego służących do diagnostyki funkcji poznawczych w grupie stulatków mogą okazać się przydatne:

- próby kontroli werbalnej – np. seryjne odejmowanie, m.in. od 100 po 7, od 20 po 3; w każdej sytuacji próba powinna być dopasowana do wieku, wykształcenia i ogólnego stanu umysłowego osoby badanej (seryjne odejmowanie jest wskaźnikiem kontroli mentalnej i stało się integralną częścią skal przesiewowych, np. MMSE),
- wymienianie miesięcy wstak (tj. od grudnia do stycznia),
- próby Łuckiego badające pamięć wzrokową, w których badanemu pokazuje się przez 10 sekund tablicę z rysunkami (różna liczba elementów), po czym po 30 sekundach prosi się go, żeby wymienił, co przed chwilą widział,
- próby Łuckiego oceniające pamięć słuchowo-werbalną, polegające na bezpośrednim powtórzeniu przez pacjenta przeczytanego mu tekstu i rejestrowaniu liczby odtwarzanych przez niego szczegółów.

Przeprowadzenie tych prostych prób klinicznych przez lekarza pierwszego kontaktu może być podstawą skierowania pacjenta na badanie funkcji poznawczych do psychologa.

Istotnym, a niedocenionym elementem diagnostyki otępienia w grupie stulatków jest dokładny wywiad z opiekunem. O zaburzeniach

poznawczych mogą świadczyć: powtarzalność wątków inicjowanych rozmów, brak pytań o osoby z bliskiej rodziny, utrata zdolności nazywania bliskich i rozpoznawania twarzy osób znanych od wielu lat, trudności z podawaniem nazw przedmiotów, nazw codziennych czynności, przypominaniem sobie wydarzeń powszechnie znanych od wielu lat, patologiczna podejrzliwość niebędąca wcześniejszą cechą pacjenta, niezdolność oceny sytuacji pogodowej na podstawie widocznych cech, brak zdolności racjonalnej argumentacji, brak zdolności rozumienia związków zachodzących powszechnie w rodzinie i codziennych wydarzeń.

Dopuszczalne są nieznaczne trudności w orientacji czasowej (dokładna data), trudności z określeniem dokładnej chronologii ważnych wydarzeń, z utrzymaniem uwagi, koncentracja tematyczna wokół własnego zakresu potrzeb – egocentryzm. Ważne jest zwrócenie uwagi na komunikację werbalną i niewerbalną osoby starszej, jej umiejętność reagowania emocjonalnego w sytuacjach nowych, nieplanowanych, a także strategię realizowania celów przy często ograniczonej sprawności ruchowej.

W zbieraniu wywiadu pomocna może być skala IQCODE. Pozwala ona w trakcie rozmowy z opiekunem, bez udziału chorego, oszacować poziom zmian w zakresie sprawności poznawczej, w tym w kluczowych domenach dla otępienia – pamięci epizodycznej i funkcji wykonawczych. Opiekun jest proszony o porównanie bieżącego funkcjonowania poznawczego podopiecznego z jego funkcjonowaniem 10 lat wcześniej. Oceny dokonuje się na pięciostopniowej skali: znaczna poprawa, lekka poprawa, bez istotnych zmian, lekkie pogorszenie, znaczne pogorszenie. Ankieta ma polską, adaptowaną wersję językową (Barczak i wsp. 2012).

Analizując dane z badań empirycznych dotyczących wykorzystywanych metod, należałoby zwrócić uwagę, że o wiele istotniejsze jest regularne dokonywanie pomiarów sprawności poznawczej pacjenta w podeszłym wieku aniżeli wybór testu. Oczywiście wykorzystywane testy przesiewowe i psychologiczne mają zróżnicowaną przydatność diagnostyczną na różnych etapach procesu diagnostycznego, o czym należy pamiętać przy wyborze narzędzia.

Podsumowanie

Statystyki demograficzne potwierdzają, że długość ludzkiego życia wzrasta, co stanowi niemałe wyzwanie dla zespołów specjalistów zaangażowanych w opiekę nad pacjentami

geriatrycznymi. Pojawiła się potrzeba wglądu neuropsychologicznego w okres bardzo zaawansowanej starości, który dotychczas ze względu na mniejszą długość ludzkiego życia nie podlegał badaniom. To ogromny przywilej, ale i spora odpowiedzialność, bo wymaga odpowiedniego wykorzystania już istniejących testów przesiewowych, opracowania nowych testów oraz zaprojektowania nowych badań podłużnych w tej grupie wiekowej, aby wcześniej podejmować interwencje i zwiększać liczbę lat życia w zdrowiu.

Oświadczenie

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Ailshire JA, Beltran-Sanchez H, Crimmins EM. Becoming centenarians: disease and functioning trajectories of older US Adults as they survive to 100. *J Gerontol A* 2015; 70: 193-201.
2. Andersen SL. Centenarians as models of resistance and resilience to Alzheimer's disease and related dementias. *Adv Geriatr Med Res* 2020; 2: e200018.
3. Andersen SL, Sebastiani P, Dworkis DA i wsp. Health span approximates life span among many supercentenarians: compression of morbidity at the approximate limit of life span. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012; 67: 395-405.
4. Andersen-Ranberg K, Vasegaard L, Jeune B. Dementia is not inevitable: a population-based study of Danish centenarians. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2001; 56: P152-159.
5. Arai Y, Inagaki H, Takayama M i wsp. Physical independence and mortality at the extreme limit of life span: supercentenarians study in Japan. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69: 486-494.
6. Arai Y, Sasaki T, Hirose N. Demographic, phenotypic, and genetic characteristics of centenarians in Okinawa and Honshu, Japan: Part 2 Honshu, Japan. *Mech Ageing Dev* 2017; 165 (Pt B): 80-85.
7. Arenaza-Urquijo EM, Vemuri P. Resistance vs resilience to Alzheimer disease: Clarifying terminology for preclinical studies. *Neurology* 2018; 90: 695-703.
8. Arnold J, Dai J, Nahapetyan L i wsp. Predicting successful aging in a population-based sample of Georgia centenarians. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2010; 2010: 989315.
9. Arosio B, Ostan R, Mari D i wsp. Cognitive status in the oldest old and centenarians: a condition crucial for quality of life methodologically difficult to assess. *Mech Ageing Dev* 2017; 165: 185-194.
10. Barczak A, Gorzkowska A, Klimkowicz-Mrowiec A. Ocena zaburzeń funkcjonowania poznawczego. W: Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Alzheimerowskiego. Wydawnictwo Medisfera, Otwock 2012.
11. Beker N, Sikkes S, Hulsman AM i wsp. Neuropsychological test performance of cognitively healthy centenarians: normative data from the dutch 100-plus study. *J Am Geriatr Soc* 2017; 67: 759-767.
12. Beker N, Sikkes S, Hulsman AM. Longitudinal maintenance of cognitive health in centenarians in the 100-plus study. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e200094.
13. Beker N, Ganz A, Hulsman M i wsp. Association of cognitive function trajectories in centenarians with post-mortem neuropathology, physical health, and other risk factors for cognitive decline. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e2031654.
14. Binder JR, Desai RH. The neurobiology of semantic memory. *Trends Cogn Sci* 2011; 15: 527-536.
15. Bin-Jumah MN, Nadeem MS, Gilani SJ. Genes and longevity of lifespan. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 1499.
16. Bhardwaj R, Amiri S, Buchwald D i wsp. Environmental correlates of reaching a centenarian age: analysis of 144,665 deaths in Washington state for 2011-2015. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 2828.
17. Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E i wsp. Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. *J Neuropathol Exp Neurol* 2011; 70: 960-969.
18. Brenowitz WD, Monsell SE, Schmitt FA i wsp. Hippocampal sclerosis of aging is a key Alzheimer's disease mimic: Clinical-pathologic correlations and comparisons with both Alzheimer's disease and non-tauopathic fronto-temporal lobar degeneration. *J Alzheimers Dis* 2014; 39: 691-702.
19. Borders C, Sajjadi SA. Diagnosis and management of cognitive concerns in the oldest-old. *Curr Treat Options Neurol* 2021; 23: 10.
20. Bugiani O. The puzzle of preserved cognition in the oldest old. *Neurol Sci* 2020; 41: 441-447.
21. Calvert JF Jr, Hollander-Rodriguez J, Kaye J i wsp. Dementia-free survival among centenarians: an evidence-based review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 951-956.
22. Caruso C, Ligotti ME, Accardi G i wsp. How important are genes to achieve longevity? *Int J Mol Sci* 2022; 23: 5635.
23. Crimmins EM, Beltran-Sanchez H. Mortality and morbidity trends: is there compression of morbidity? *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2011; 66: 75-86.
24. Chung KW. Advances in understanding of the role of lipid metabolism in aging. *Cells* 2021; 10: 880.
25. GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1859-1922.
26. den Dunnen WF, Brouwer A, Bijlard WH. No disease in the brain of a 115-year-old woman. *Neurobiol Aging* 2008; 29: 1127-1132.
27. Deng Y, Shi L, Lei Y i wsp.; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Altered topological organization of high-level visual networks in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment patients. *Neurosci Lett* 2016; 630: 147-153.
28. Derejczyk J. Jestem stary. Szlaki sygnałne starzenia i długowieczności. W: Drogowskazy w geriatric. Religa D, Derejczyk J (red.). Wydawnictwo PZWL, Warszawa 2022a; 1-65.
29. Derejczyk J. W labiryncie wyborów – doświadczenia własne. W: Drogowskazy w geriatric. Religa D, Derejczyk J (red.). Wydawnictwo PZWL, Warszawa 2022b; 489-572.
30. Dutra JR, Cortes EP, Vonsattel JP. Update on hippocampal sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015; 15: 67.
31. Engberg H, Oksuzyan A, Jeune B i wsp. Centenarians – a useful model for healthy aging? A 29-year follow-up of hospitalizations among 40,000 Danes born in 1905. *Ageing Cell* 2009; 8: 270-276.
32. Flynn JR. Reflections about intelligence over 40 years. *Intelligence* 2018; 70: 73-83.

33. Ganz AB, Beker N, Hulsman M i wsp. Neuropathology and cognitive performance in self-reported cognitively healthy centenarians. *Acta Neuropathol Commun* 2018; 6: 64.
34. Gutman D, Lidzbarsky G, Milman S i wsp. Similar burden of pathogenic coding variants in exceptionally long-lived individuals and individuals without exceptional longevity. *Aging Cell* 2020; 19: e13216.
35. Hazra NC, Dregan A, Jackson S i wsp. Differences in health at age 100 according to sex: population-based cohort study of centenarians using electronic health records. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63: 1331-1337.
36. Hokkanen SRK, Hunter S, Polvikoski TM i wsp.; MRC CFAS and CC75C Study Group. Hippocampal sclerosis, hippocampal neuron loss patterns and TDP-43 in the aged population. *Brain Pathol* 2018; 28: 548-559.
37. Horowitz AM, Fan X, Bieri G i wsp. Blood factors transfer beneficial effects of exercise on neurogenesis and cognition to the aged brain. *Science* 2020; 369: 167-173.
38. Hou Y, Dan X, Babbar M i wsp. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol* 2019; 15: 565-581.
39. Huang Z, Chen Y, Zhou W i wsp. Analyzing functional status and its correlates in chinese centenarians: a cross-sectional study. *Nurs Health Sci* 2020; 22: 639-647.
40. Ismail K, Nussbaum L, Sebastiani P i wsp. Compression of morbidity is observed across cohorts with exceptional longevity. *J Am Geriatr Soc* 2016; 64: 1583-1591.
41. Jiang J, Liu T, Crawford JD i wsp. Stronger bilateral functional connectivity of the frontoparietal control network in near-centenarians and centenarians without dementia. *Neuroimage* 2020; 215: 116855.
42. Jopp DS, Park MKS, Lehrfeld J i wsp. Physical, cognitive, social and mental health in near-centenarians and centenarians living in New York City: findings from the Fordham Centenarian Study. *BMC Geriatr* 2016; 16: 1.
43. Jodzio K. Diagnostyka neuropsychologiczna w praktyce klinicznej. Wydawnictwo Difin, Warszawa 2011.
44. Kero M, Raunio A, Polvikoski T i wsp. Hippocampal sclerosis in the oldest old: a Finnish population-based study. *J Alzheimers Dis* 2018; 63: 263-272.
45. Kliegel M, Moor C, Rott C. Cognitive status and development in the oldest old: a longitudinal analysis from the Heidelberg Centenarian Study. *Arch Gerontol Geriatr* 2004; 39: 143-156.
46. Lerner AL. *Pragmatic Test Accuracy Studies A*. Springer, Liverpool 2020.
47. Lindeboom J, Schmand B, Tulner L i wsp. Visual association test to detect early dementia of the Alzheimer type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 126-133.
48. Mascali D, DiNuzzo M, Serra L i wsp. Disruption of semantic network in mild Alzheimer's disease revealed by resting-state fMRI. *Neuroscience* 2018; 371: 38-48.
49. Martin P, Gondo Y, Arai Y i wsp. Cardiovascular health and cognitive functioning among centenarians: a comparison between the Tokyo and Georgia centenarian studies. *Int Psychogeriatr* 2019; 31: 455-465.
50. McAleese KE, Walker L, Erskine D i wsp. TDP-43 pathology in Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and ageing. *Brain Pathol* 2017; 27: 472-479.
51. Melikyan ZA, Corrada MM, Dick MB i wsp. Neuropsychological test norms in cognitively intact oldest-old. *J Int Neuropsychol Soc* 2019; 25: 530-545.
52. Mossakowska M, Broczek K, Wieczorowska-Tobis K i wsp. Cognitive performance and functional status are the major factors predicting survival of centenarians in Poland. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014; 69: 1269-1275.
53. Motta M, Ferlito L, Magnolf S i wsp. Cognitive and functional status in the extreme longevity. *Arch Gerontol Geriatr* 2008; 46: 245-252.
54. Murray ME, Graff-Radford NR, Ross OA i wsp. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2011; 10: 785-796.
55. Murray ME, Cannon A, Graff-Radford NR i wsp. Differential clinicopathologic and genetic features of late-onset amnesic dementias. *Acta Neuropathol* 2014; 128: 411-421.
56. Nag S, Yu L, Capuano AW i wsp. Hippocampal sclerosis and TDP-43 pathology in aging and Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2015; 77: 942-952.
57. Neltner JH, Abner EL, Baker S i wsp. Arteriosclerosis that affects multiple brain regions is linked to hippocampal sclerosis of ageing. *Brain* 2014; 137: 255-267.
58. Nelson PT, Schmitt FA, Lin Y i wsp. Hippocampal sclerosis in advanced age: Clinical and pathological features. *Brain* 2011a; 134: 1506-1518.
59. Nelson PT, Head E, Schmitt FA i wsp. Alzheimer's disease is not "brain aging": Neuropathological, genetic, and epidemiological human studies. *Acta Neuropathol* 2011b; 121: 571-587.
60. Nelson PT, Smith CD, Abner EL i wsp. Hippocampal sclerosis of aging, a prevalent and high morbidity brain disease. *Acta Neuropathol* 2013; 126: 161-177.
61. Nelson PT, Trojanowski JQ, Abner EL i wsp. "New Old Pathologies": AD, PART, and Cerebral Age-Related TDP-43 With Sclerosis (CARTS). *J Neuropathol Exp Neurol* 2016; 75: 482-498.
62. Ortega-Cruz D, Uceda-Heras A, Iglesias JE i wsp. A novel histological staging of hippocampal sclerosis that is evident in gray matter loss in vivo. *Alzheimers Dement* 2023; doi: 10.1002/alz.12942.
63. Qiu C, Fratiglioni L. Aging without dementia is achievable: current evidence from epidemiological research. *J Alzheimer Dis* 2018; 62: 933-942.
64. Pao WC, Dickson DW, Crook JE i wsp. Hippocampal sclerosis in the elderly: Genetic and pathologic findings, some mimicking Alzheimer disease clinically. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2011; 25: 364-368.
65. Perls TT. Cognitive trajectories and resilience in centenarians – findings from the 100-plus Study. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e2032538.
66. Poon LW, Woodard JL, Stephen Miller L i wsp. Understanding dementia prevalence among centenarians. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012; 67: 358-365.
67. Prince M, Bryce R, Albanese E i wsp. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement* 2013; 9: 63-75.e2.
68. Reynolds K, Pietrzak RH, El-Gabalawy R i wsp. Prevalence of psychiatric disorders in U.S. older adults: findings from a nationally representative survey. *World Psychiatry* 2015; 14: 74-81.
69. Richmond RL, Law J, KayLambkin F. Morbidity profiles and lifetime health of Australian centenarians. *Australas J Ageing* 2012; 31: 227-232.
70. Ritchie K. Mental status examination of an exceptional case of longevity J.C. aged 118 years. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 229-235.
71. Salthouse TA. Neuroanatomical substrates of age-related cognitive decline. *Psychol Bull* 2011; 137: 753-784.
72. Salthouse TA. Trajectories of normal cognitive aging. *Psychol Aging* 2019; 34: 17-24.
73. Silver MH, Jilinskaia E, Perls TT. Cognitive functional status of age-confirmed centenarians in a population-based study. *J Gerontol Psychol Sci* 2011; 56B: P134-P140.

74. Sebastiani P, Perls TT. The genetics of extreme longevity: lessons from the New England Centenarian Study. *Front Genet* 2012; 3: 277.
75. Shaffer J. Centenarians, supercentenarians: we must develop new measurements suitable for our oldest old. *Front Psychol* 2021; 12: 655497.
76. Smits LL, van Harten AC, Pijnenburg YA i wsp. Trajectories of cognitive decline in different types of dementia. *Psychol Med* 2015; 45: 1051-1059.
77. Smirnov DS, Galasko D, Hansen LA i wsp. Trajectories of cognitive decline differ in hippocampal sclerosis and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2019; 75: 169-177.
78. Snowdon DA. Healthy aging and dementia: findings from the Nun study. *Ann Intern Med* 2003; 139: 450-454.
79. Stern Y, Arenaza-Urquijo EM, Bartrés-Faz D i wsp. Whitepaper: defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimers Dement* 2020; 16: 1305-1311.
80. Szewieczek J, Dulawa J, Francuz T i wsp. Mildly elevated blood pressure is a marker for better health status in Polish centenarians. *Age (Dordr)* 2015; 37: 9738.
81. Takao M, Hirose N, Arai Y i wsp. Neuropathology of supercentenarians – four autopsy case studies. *Acta Neuropathol Commun* 2016; 4: 97.
82. Takayama M, Hirose N, Arai Y i wsp. Morbidity of Tokyo-area centenarians and its relationship to functional status. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62: 774-782.
83. Willcox BJ, Willcox DC, Suzuki M. Demographic, phenotypic, and genetic characteristics of centenarians in Okinawa and Japan: Part 1-centenarians in Okinawa. *Mech Ageing Dev* 2017; 165 (Pt B): 75-79.
84. Wilson RS, Yu L, Lamar M i wsp. Education and cognitive reserve in old age. *Neurology* 2019; 92: e1041-e1050.
85. Whittle C, Corrada MM, Dick M i wsp. Neuropsychological data in nondemented oldest old: the 90+ Study. *J Clin Exp Neuropsychol* 2007; 29: 290-299.
86. Woodworth DC, Nguyen HL, Khan Z i wsp. Utility of MRI in the identification of hippocampal sclerosis of aging. *Alzheimers Dement* 2021; 17: 847-855.
87. Zarow C, Weiner MW, Ellis WG i wsp. Prevalence, laterality, and comorbidity of hippocampal sclerosis in an autopsy sample. *Brain Behav* 2012; 2: 435-442.
88. Zeng Y, Feng Q, Gu D i wsp. Demographics, phenotypic health characteristics and genetic analysis of centenarians in China. *Mech Ageing Dev* 2017; 165 (Pt B): 86-97.
89. Życzkowska J, Klich-Rączka A, Mossakowska M. Blood pressure in centenarians in Poland. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 713-716.