

Tomasz Gabrylewicz, Monika Mandecka

Received: 18.03.2013

Accepted: 11.04.2013

Published: 30.04.2013

Wpływ aktywności fizycznej na sprawność funkcji poznawczych osób w podeszłym wieku i na przebieg choroby Alzheimerera

Effects of physical activity on cognitive functions in older adults and the course of Alzheimer's disease

Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN

Adres do korespondencji: Zespół Kliniczno-Badawczy Chorób Zwyrodnieniowych CUN, IMDIK im. M. Mossakowskiego PAN, ul. Pawińskiego 5, 02-106 Warszawa, e-mail: gabrylewicz@imdik.pan.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

W miarę starzenia się społeczeństwa coraz więcej osób doświadcza związanego z wiekiem osłabienia pamięci i zaburzeń innych funkcji poznawczych. Dla części tych osób zaburzenia te mogą być zwiastunem otępienia. Wiadomo, że jego najczęstszą przyczyną jest choroba Alzheimerera (*Alzheimer's disease, AD*). Stosowane obecnie metody farmakologicznego zapobiegania i leczenia AD są mało skuteczne. Powoduje to, że podejmowane są próby terapii mających na celu spowolnienie przebiegu AD i opóźnienie początku objawowej fazy klinicznej choroby. Może to znacząco wpływać na zmniejszenie zapadalności na AD. Wyniki biologicznych, epidemiologicznych i randomizowanych badań kontrolowanych wskazują na korzystny wpływ regularnej aktywności fizycznej na zapobieganie występowaniu zaburzeń poznawczych u osób w podeszłym wieku i spowolnienie przebiegu AD. Okazuje się, że aktywność fizyczna, szczególnie w połączeniu z aktywnością umysłową i intensywną aktywnością społeczną, może być użyteczną, a przy tym tańszą i bezpieczniejszą metodą zapobiegania AD niż profilaktyka farmakologiczna. Dalszych badań wymaga określenie precyzyjnych zaleceń dotyczących rodzaju, czasu trwania i intensywności tych form terapii. Istnieje jednak szansa, że w bliskiej przyszłości będziemy mogli stosować potwierdzone zasady zapobiegania AD dotyczące zachowań dietetycznych, aktywności społecznej, umysłowej i fizycznej. Wymienione wyżej rodzaje interwencji nefarmakologicznych wpływają również pozytywnie na codzienne funkcjonowanie i ogólną jakość życia osób w podeszłym wieku i pacjentów z AD.

Słowa kluczowe: aktywność fizyczna, stymulacja umysłowa, funkcje poznawcze, otępienie, choroba Alzheimerera

Summary

To the extent of ageing society more and more people experience burdensome age associated cognitive impairment. Mild cognitive impairment (MCI) may be a precursor to dementia, at least in some cases. Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia. There is still no pharmacological treatment of AD. At the present time efforts are focusing on the developing of more effective strategies to slow the progression of AD. If illness onset could be delayed we would see significant reduction in AD incidence. Biological research, epidemiological studies and randomized controlled trials suggest that regular physical activity may contribute to prevention of cognitive decline in elderly subjects, to slow down the course of AD and to delay the onset of dementia. It seems

that physical activity and other lifestyle nonpharmacological interventions, as intense social activity or cognitive stimulation may be effective, safe and less expensive preventive treatment strategy than pharmacological therapy. Further research is necessary to define precise recommendations in terms of type, duration and intensity of physical exercises, but there is a chance that in the near future a prevention of AD may be based on principles governing lifestyle habits such as diet, cognitive and physical activity. Moreover, these nonpharmacological interventions might positively influence general functioning, and overall quality of life in the elderly population and AD patients.

Key words: physical activity, cognitive stimulation, cognitive functions, dementia, Alzheimer's disease

WSTĘP

W wielu krajach najbliższe lata będą charakteryzować się, pod względem demografii, największym przyrostem ludności w segmencie osób 65-letnich i starszych. W tej populacji bardzo często występują związane z wiekiem zaburzenia funkcji poznawczych i istotnie rośnie ryzyko wystąpienia otępienia. Najczęstszą przyczyną otępienia jest choroba Alzheimera. Najnowsze dane epidemiologiczne dotyczące Stanów Zjednoczonych Ameryki pokazują, że w 2010 roku liczba osób 65-letnich i starszych z rozpoznaną AD wynosiła 4,7 mln, a w 2050 roku może wzrosnąć do 13,8 mln⁽¹⁾. Zgodnie z tymi szacunkami jeżeli nie zostaną odkryte i zastosowane skuteczne środki zapobiegawcze, w ciągu najbliższych 40 lat liczba osób z AD wzrośnie dramatycznie – prawie trzykrotnie. W populacji światowej liczba osób z AD może osiągnąć 106,2 mln⁽²⁾. Niestety, ponieważ ciągle nie ma skutecznego, przyczynowego leczenia farmakologicznego AD, podejmowane są intensywne próby znalezienia modyfikowalnych pozytywnych i negatywnych czynników ryzyka AD. Wiadomo, że choroba ta rozpoczyna się na wiele lat przed jej manifestacją kliniczną w postaci otępienia. Proces przyspieszonego zanikania wielu typów neuronów – głównie cholinergicznym z kory mózgowej – może zaczynać się 20–30 lat przed ujawnieniem się klinicznych objawów otępienia. Dzięki mechanizmowi plastyczności mózg długo potrafi kompensować konsekwencje utraty neuronów i traci tę zdolność dopiero przy zaniku dwóch trzecich do trzech czwartych neuronów. Głównymi sprawcami procesu neurodegeneracyjnego są białko beta-amyloidu, hiperfosforylowane białko tau oraz odczynny zapalny w mózgu, w których ważną rolę odgrywają wolne rodniki tlenowe, wytwarzane również w wyniku działania złożeń beta-amyloidu.

Zapobieganie pogarszaniu się sprawności funkcji poznawczych i opóźnienie wystąpienia otępienia w przebiegu AD może znacząco zmniejszyć zapadalność na AD. Dwunastomiesięczne opóźnienie początku objawowej fazy klinicznej AD oznacza 9,2 mln mniej rozpoznań AD w ogólnej populacji światowej⁽²⁾. Okazuje się, że na obecnym etapie wiedzy terapie nefarmakologiczne mogą być skutecznymi formami zapobiegania AD, a przy tym bezpieczniejszymi i tańszymi od profilaktyki farmakologicznej⁽³⁾.

W licznych badaniach wykazano skuteczność szczególnie trzech metod: stymulacji intelektualnej, intensywnej aktywności społecznej i aktywności fizycznej.

Od dawna wiadomo, że aktywność umysłowa chroni mózg przed procesami neurodegeneracyjnymi. Praca intelektualna stymuluje uwalnianie się z zakończeń nerwowych acetylocholino, która w synapsie pobudza różnego typu receptory cholinergiczne. Wśród tych receptorów są receptory muskarynowe związane z sygnalizacją poprzez kaskadę fosfatydyloinozytoli, która prowadzi do pobudzenia kinazy białkowej C. Kinaza ta aktywuje różne enzymy, między innymi alfa-sekretazę, która hamuje aktywność beta-sekretazy i w konsekwencji zmniejsza powstawanie patologicznego białka beta-amyloidu⁽⁴⁾.

W procesie ujawniania się objawów klinicznych otępienia duże znaczenie mają umysłowe potencjały poznawcze, które w znacznej mierze zależą od poziomu nabytego wykształcenia. Ucząc się, rozwijamy zdolności pamięciowe, rozumowania, abstrakcji. W codziennym życiu wykorzystujemy jedynie część naszych zasobów poznawczych. Zgromadzona w nich „rezerwa poznawcza” uruchamiana jest, kiedy proces starzenia się lub inne mechanizmy patologiczne zaczynają upośledzać nasze możliwości intelektualne. Osoby z dużą rezerwą umysłową mogą dłużej kompensować pojawiające się deficyty poznawcze. Trzy czynniki – a mianowicie potencjał wrodzony, wczesna edukacja i nieustająca aktywność intelektualna połączona z intensywną aktywnością społeczną – sprzyjają powstaniu rezerwy poznawczej, która gwarantuje zachowanie dobrego funkcjonowania poznawczego do późnej starości i stanowi barierę opóźniającą ujawnienie się otępienia⁽⁵⁾.

Wiadomo też, że ćwiczenia fizyczne związane są ze zmniejszoną zapadalnością na wiele przewlekłych chorób, takich jak choroba wieńcowa, cukrzyca typu II, choroba nowotworowa, nadciśnienie, otyłość. W ostatnich latach przeprowadzono wiele badań, które miały odpowiedzieć na pytanie, czy podobnie zjawisko zachodzi w przypadku zaburzeń funkcji poznawczych związanych z wiekiem i w AD. Na podstawie analizy dużej liczby kontrolowanych, randomizowanych badań oceniających związek ćwiczeń fizycznych i sprawności funkcji poznawczych w podeszłym wieku można stwierdzić, że w grupach osób aktywnie ćwiczących obserwuje się niewielką, ale istotną poprawę uwagi, szybkości przetwarzania, funkcji

wykonawczych i pamięci⁽⁶⁾. Istotne wyniki o praktycznym znaczeniu przyniosło prospektywne badanie czynników ryzyka w AD, w którym zrekrutowano do oceny 6434 osoby bez zaburzeń poznawczych, w wieku 65 lat i więcej. Po pięciu latach obserwacji przebadano 4615 osób. U 194 badanych rozpoznano AD. Czynnikiem ryzyka AD okazały się dwa niemodyfikowalne czynniki – zaawansowany wiek i nosicielstwo apolipoproteiny e4 (APOE e4) i jeden modyfikowalny – słabsze wykształcenie. Czynnikiem protekcyjnym były używanie niesterydowych leków przeciwzapalnych, picie wina, picie kawy oraz regularna aktywność fizyczna⁽⁷⁾.

Przyjrzyjmy się jednemu z wymienionych w tym badaniu czynników protekcyjnych – czerwonemu winu. Zawarta jest w nim substancja grzybobójcza o nazwie resweratrol, która gromadzi się w skórkach winogron – w produkcji czerwonego wina winogrona poddawane są fermentacji razem ze skórką. Resweratrol jest polifenolem o silnych właściwościach antyoksydacyjnych. Znane są korzyści dla starzejącego się organizmu wynikające z profilaktyki przeciwnadciśnieniowej, prowadzone są również badania mające na celu potwierdzenie zdolności resweratrolu do obniżania poziomu beta-amyloidu – patologicznego białka, które ma istotne znaczenie w powstawaniu AD – w mózgu. Wynika z tego, że picie umiarkowanych ilości czerwonego wina odgrywa istotną rolę w profilaktyce AD. Potwierdzają to wyniki licznych badań pokazujących korzyści wynikające ze stosowania diety śródziemnomorskiej w protekcji zaburzeń funkcji poznawczych i AD – składnikiem tej diety, jak wiadomo, jest czerwone wino⁽⁸⁾.

WPLYW AKTYWNOŚCI FIZYCZNEJ NA ZWIĄZANE Z WIEKIEM OSŁABIENIE PAMIĘCI I NA ŁAGODNE ZABURZENIA POZNAWCZE

Stan kliniczny określany terminem *łagodne zaburzenia poznawcze* (*mild cognitive impairment, MCI*) charakteryzuje się osłabieniem funkcji poznawczych – zazwyczaj pamięci, ale nie o nasileniu takim jak w otępieniu. Osoby z MCI zaniepokojone są pogorszeniem się pamięci i/lub innych funkcji poznawczych, lecz ciągle funkcjonują samodzielnie i ich codzienna aktywność życiowa jest zachowana, chociaż mogą występować w tym obszarze niewielkie zaburzenia. Nasilenie zaburzeń funkcji poznawczych w MCI jest większe niż w związanym z wiekiem osłabieniu pamięci (*age-associated memory impairment, AAMI*) i w subiektywnych zaburzeniach poznawczych (*subjective cognitive impairment, SCD*). Wykazano, że prawdopodobieństwo rozwinięcia się otępienia u osób z rozpoznaniem MCI jest większe⁽⁹⁾. W najnowszych kryteriach diagnostycznych MCI z 2011 roku zdefiniowano alzheimerowskie MCI, które jest *de facto* objawową, przedkliniczną fazą AD⁽¹⁰⁾.

Mimo że dysponujemy niewielką liczbą badań przeprowadzonych u osób z MCI, wyniki kilku z nich są obiecujące.

Na przykład w prospektywnym, trwającym 36 miesięcy, randomizowanym i kontrolowanym badaniu osób powyżej 50. roku życia z rozpoznaniem MCI wykazano istotną poprawę funkcji poznawczych związaną z aktywnością fizyczną⁽¹¹⁾. Poprawa tych funkcji była widoczna już po 6 miesiącach ćwiczeń i utrzymywała się do końca obserwacji. Ćwiczenia trwały przez 20 minut dziennie (140 minut tygodniowo). Poprawę mierzono przy pomocy skali ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale). W innym badaniu, obejmującym 1324 osoby z MCI stwierdzono związek aktywności fizycznej ze zmniejszonym ryzykiem występowania amnestycznego MCI⁽¹²⁾. Z kolei w randomizowanym i kontrolowanym badaniu osób z MCI Scherder raportował zauważalną poprawę funkcji wykonawczych po 6 tygodniach ćwiczeń, które były prowadzone przez 30 minut 3 razy tygodniowo⁽¹³⁾. Wyniki dużego, prospektywnego badania, w którym wzięło udział ponad 18 tysięcy kobiet w wieku 71–80 lat, pokazały, że nawet średnio intensywny wysiłek podczas regularnych ćwiczeń fizycznych wpływa korzystnie na funkcje poznawcze⁽¹⁴⁾.

WPLYW AKTYWNOŚCI FIZYCZNEJ NA CHOROBE ALZHEIMERA

Mamy coraz więcej dowodów na to, że aktywność fizyczna może mieć wpływ na spowolnienie przebiegu AD i opóźnienie początku wystąpienia objawowej fazy klinicznej choroby, czyli otępienia. Na podstawie analizy 20 długofalowych badań epidemiologicznych z okresu od 1991 do 2006 roku wykazano, że aktywność fizyczna chroni przed zaburzeniami funkcji poznawczych u osób w podeszłym wieku i spowalnia przebieg AD, opóźniając początek otępienia⁽¹⁵⁾.

Wiadomo, że ćwiczenia fizyczne wpływają na poprawę funkcjonowania mózgu osób w podeszłym wieku. Prowadzą zachowanie plastyczności mózgu i usprawniają pracę neuronów, także w tych częściach mózgu, które są odpowiedzialne za pamięć i inne funkcje poznawcze. Pobudzają uwalnianie czynników hormonalnych działających na neurony, takich jak czynnik wzrostu pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor, BDNF*) czy epinefryna⁽¹⁶⁾.

Ćwiczenia fizyczne są rodzajem terapii nefarmakologicznej, która może być tanią i mało ryzykowną formą postępowania w AD. Przy braku leków działających przyczynowo nawet niewielki efekt spowalniający i modyfikujący obraz choroby znacząco wpływa na zmniejszenie kosztów społecznych i ekonomicznych związanych z rosnącą gwałtownie liczbą pacjentów z AD. Dodatkowo aktywność fizyczna pomaga zapobiec różnym komplikacjom w przebiegu AD, takim jak upadki, zaburzenia zachowania, upośledzenie ruchowe, utrata wagi. Wyniki serii najnowszych, randomizowanych i kontrolowanych badań pacjentów z AD potwierdziły korzystny wpływ ćwiczeń fizycznych, wyrażający się poza polepszeniem

sprawności fizycznej także poprawą wykonywania codziennych czynności życiowych i spowolnieniem narastania zaburzeń poznawczych albo ich poprawą^(15,17-19). W badaniach tych stosowano różne zestawy ćwiczeń ruchowych, wytrzymałościowych i aerobik.

Jak już wcześniej wspomniano, nosicielstwo APOE e4 jest jednym z czynników ryzyka w AD. Wyniki badań dotyczących związków aktywności fizycznej, APOE e4, funkcji poznawczych i otępienia są sprzeczne. W prospektywnym badaniu obejmującym okres obserwacji 5,4 roku uzyskano wyniki, które potwierdziły hipotezę, że zaangażowanie w różne formy aktywności fizycznej zmniejsza ryzyko występowania otępienia, ale protekcyjne działanie aktywności fizycznej dotyczyło jedynie osób, które nie były nosicielami APOE e4⁽²⁰⁾. Z kolei w innym badaniu z tego samego 2005 roku wpływ aktywności fizycznej na spowolnienie początku klinicznej fazy objawowej AD był silniejszy wśród osób obciążonych genetycznie, czyli nosicieli APOE e4⁽²¹⁾. Być może osoby z e4, czyli genotypem wyższego ryzyka AD mają mniej skuteczne mechanizmy protekcji neuronalnej i są przez to bardziej podatne na czynniki związane ze stylem życia. Wyjaśnienie tej kwestii wymaga dalszych badań.

RODZAJE AKTYWNOŚCI FIZYCZNEJ

Jaka forma aktywności fizycznej jest najbardziej skuteczna? Jak często i z jaką intensywnością prowadzić ćwiczenia? W większości długoterminowych badań arbitralnie wyznaczano warunki różnicujące ćwiczących od niećwiczących. Nie ma odpowiednich, standaryzowanych skal mierzących nasilenie i czas trwania aktywności fizycznej, z progiem wyznaczającym parametry aktywności, która będzie działać protekcyjnie przeciw zaburzeniom poznawczym i AD. W niektórych badaniach zastosowano punkty odjęcia z różnych rekomendacji propagujących zdrowotne korzyści wynikające z aktywności fizycznej. Podstawowym pytaniem jest, czy aktywność o niewielkim nasileniu w formie spacerów, jazdy na rowerze, pływania, aerobiku działa protekcyjnie, czy też konieczne są bardziej specjalistyczne i intensywne ćwiczenia. W różnych badaniach zakres czasu trwania ćwiczeń wynosił od 20 minut 2–3 razy w tygodniu do 150 minut 5 razy w tygodniu. Choć nawet proste programy oparte na aerobiku i spacerach stosowane regularnie 2 razy w tygodniu spowalniały początek klinicznej fazy objawowej AD⁽²²⁾, wydaje się, że lepszy efekt protekcyjny związany jest z bardziej forsownymi ćwiczeniami⁽²³⁾. Abbott i wsp. stwierdzili, że w obserwowanym okresie sześciolatnim mężczyzna, który chodził przynajmniej 3,2 km dziennie, miał 1,8 razy mniejsze ryzyko rozwinięcia się otępienia niż mężczyzna o siedzącym trybie życia⁽²⁴⁾. Wprawdzie w dużym, prospektywnym badaniu, w którym wzięło udział 18 766 kobiet w wieku 71–80 lat, wykazano, że nawet średnio intensywny wysiłek podczas regularnych spacerów – czyli przynajmniej 1,5 godziny

tygodniowo z tempem chodzenia 1,6 kilometra w czasie 20–30 minut – wpływa korzystnie na funkcje poznawcze, ale lepszy efekt wiązał się ze wzrostem intensywności wysiłku⁽¹⁴⁾. W badaniu tym porównywano aktywność fizyczną mierzoną kwantylami aktywności metabolicznej. Kobiety w najwyższym kwantylu aktywności miały o 20% lepsze wyniki w testach poznawczych niż w kwantylu najniższym. Kobiety, których aktywność była bardziej intensywna, osiągały wyniki takie jak osoby młodsze o 3 lata i miały o 20% mniejsze ryzyko wystąpienia zaburzeń poznawczych. W innym badaniu wykazano związek większej intensywności ćwiczeń z pozytywnym efektem poznawczym, rekomendując przynajmniej 30 minut ćwiczeń aerobiku stosowanych 3 razy tygodniowo⁽²⁵⁾. Należy jednak pamiętać, że u starszych osób z otępieniem intensywne ćwiczenia mogą być z różnych powodów trudne do przeprowadzenia. W przypadku chorych z AD warunkiem powodzenia programów ćwiczeniowych jest dobra współpraca i chęć przestrzegania zaleceń przez pacjentów. Co istotne, protekcyjny efekt aktywności fizycznej występuje również u tych osób, które zaczęły ćwiczyć dopiero w zaawansowanym wieku^(26,27).

MECHANIZM PROTEKCYJNEGO DZIAŁANIA ĆWICZEŃ FIZYCZNYCH

Nie wiemy na pewno, w jaki sposób wśród osób w podeszłym wieku zagrożonych otępieniem aktywność fizyczna poprawia funkcje poznawcze. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że ćwiczenia fizyczne ułatwiają uczenie się poprzez zwiększenie ekspresji genów związanych ze stymulacją neurogenyzy i plastyczności neuronalnej⁽²⁸⁾. Prawdopodobnie najważniejszą rolę, ze względu na wpływ na integralność struktury neuronalnej i ochronę neuronów, odgrywa czynnik wzrostu pochodzenia mózgowego – BDNF, którego poziomy są obniżone w hipokampach chorych z AD⁽¹⁶⁾. Białko BDNF odgrywa kluczową rolę przy rozwoju mózgu, wpływając między innymi na kształtowanie się pamięci i poprawę łączności między neuronami. Poza tym to samo białko poprawia metabolizm, spowalnia bicie serca, zwiększa wydajność mitochondriów w mózgu oraz obniża zapadalność na cukrzycę typu II i otyłość. Wiadomo, że wysiłek fizyczny wpływa stymulując na tworzenie się w mózgu BDNF⁽²⁹⁾.

Biologiczne badania wpływu aktywności fizycznej na organizm naczelnych wykazały skuteczność redukcji wielu pozytywnych czynników ryzyka zaburzeń poznawczych i otępienia – przede wszystkim sercowo-naczyniowych, poprzez: obniżenie ciśnienia krwi, wzrost tolerancji glukozy i oporności insulinowej, poprawę profilu lipidowego wskutek podwyższenia poziomu cholesterolu o dużej gęstości (*high-density lipoproteins*, HDL), obniżenie nadwagi⁽³⁰⁾.

Korzystny efekt protekcyjny i poznawczy może być związany również z poprawą działania naczyń mózgowych, wzrostem przepływu mózgowego krwi i zmniejszeniem

akumulacji białek uszkodzonych przez wolne rodniki tlenowe^(31,32). W badaniach na modelu zwierzęcym wykazano, że już po 3–4 tygodniach ćwiczenia fizyczne mogą powodować poprawę angiogenezy i perfuzji mózgowej⁽³³⁾. W badaniach prowadzonych u ludzi stwierdzono, że aktywność fizyczna wpływa na wzrost perfuzji krwi w obszarach mózgu, które wiążą się z procesami poznawczymi⁽³⁴⁾.

Inny możliwy mechanizm jest związany z korzystnym działaniem czynników środowiskowych towarzyszących aktywności fizycznej⁽³⁵⁾. Wyniki badań podstawowych wskazują, że aktywność socjalno-środowiskowa wpływa na poprawę plastyczności mózgu poprzez rozwój połączeń synaptycznych oraz poprawia odporność układu nerwowego na stres^(36,37). Aktywność fizyczna może również wpływać na rozwój układu nerwowego przez zwiększenie wytwarzania czynnika wzrostu fibroblastów, czynnika wzrostu insulinopodobnego 1, czynnika wzrostu naczyniowo-śródbłonkowego i zwiększenie produkcji endorfin⁽³⁸⁾. Aktywność fizyczna sprzyja też bogatszej aktywności społecznej i lepszej stymulacji intelektualnej, które również działają pozytywnie na sprawność procesów poznawczych.

PODSUMOWANIE

Na podstawie dostępnej literatury można stwierdzić, że w zaleceniach profilaktycznych dotyczących zaburzeń poznawczych i AD istotne znaczenie mają takie elementy stylu życia, jak dieta, aktywność umysłowa i aktywność fizyczna. Wyniki licznych badań pokazują, że ćwiczenia fizyczne mają korzystny wpływ na funkcjonowanie poznawcze i ogólną sprawność osób w podeszłym wieku oraz pacjentów z AD. Wyrazem tego jest poprawa w wykonywaniu codziennych czynności życiowych, lepsze samopoczucie, wzrost aktywności społecznej i w konsekwencji polepszenie ogólnej jakości życia^(15,34). Najnowsze doniesienia wskazują, że najbardziej skuteczną metodą interwencji niefarmakologicznej w zaburzeniach poznawczych wieku podeszłego jest terapia multimodalna, czyli połączenie stymulacji intelektualnej, aktywności społecznej i ćwiczeń fizycznych^(39,40,41).

Wypada wspomnieć o badaniach, które nie potwierdziły związku aktywności fizycznej z poprawą funkcji poznawczych u osób w podeszłym wieku⁽⁴²⁾. Są one jednak w zdecydowanej mniejszości, w porównaniu z tymi, które wykazały pozytywny związek. Dalszych, długoterminowych badań wymaga określenie precyzyjnych zaleceń dotyczących rodzaju, czasu trwania i intensywności opisanych w artykule form terapii niefarmakologicznej. Oprócz innych korzyści wynikających z systematycznej aktywności fizycznej jej pozytywny wpływ na zachowanie sprawności mózgu jest silnym argumentem ułatwiającym popularyzację prozdrowotnych zachowań w społeczeństwie. Regularna aktywność fizyczna może być kluczem do pomyślnego starzenia się. Termin ten oznacza

dobrą adaptację do zmian związanych z wiekiem, utrzymanie aktywności i satysfakcjonującą jakość życia. Aby osiągnąć ten stan, niezbędne jest prawidłowe funkcjonowanie poznawcze.

PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

1. Hebert L.E., Weuve J., Scherr P.A., Evans D.A.: Alzheimer disease in the United States (2010–2050) estimated using the 2010 census. *Neurology* 2013; 80: 1778–1783.
2. Brookmeyer R., Johnson E., Ziegler-Graham K., Arrighi H.M.: Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2007; 3: 186–191.
3. Olazarán J., Reisberg B., Clare L. i wsp.: Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2010; 30: 161–178.
4. Vetulani J.: Perspektywy terapii choroby Alzheimerera. *Psychogeriatrya Polska* 2004; 1: 253–278.
5. Luczywek E., Gabryelewicz T., Barczak A. i wsp.: Neurocognition of centenarians: neuropsychological study of elite centenarians. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2007; 22: 1004–1008.
6. Smith P.J., Blumenthal J.A., Hoffman B.A. i wsp.: Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosom. Med.* 2010; 72: 239–252.
7. Lindsay J., Laurin D., Verreault R. i wsp.: Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am. J. Epidemiol.* 2002; 5: 445–453.
8. Sofi F., Macchi C., Abbate R. i wsp.: Effectiveness of the Mediterranean diet: can it help delay or prevent Alzheimer's disease? *J. Alzheimers Dis.* 2010; 20: 795–801.
9. Gabryelewicz T., Styczynska M., Luczywek E. i wsp.: The rate of conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of depression. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2006; 22: 563–567.
10. Albert M.S., DeKosky S.T., Dickson D. i wsp.: The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011; 7: 270–279.
11. Lautenschlager N.T., Cox K.L., Flicker L. i wsp.: Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300: 1027–1037.
12. Geda Y.E., Roberts R.O., Knopman D.S. i wsp.: Physical exercise, aging, and mild cognitive impairment: a population-based study. *Arch. Neurol.* 2010; 67: 80–86.
13. Scherder E.J.A., Van Paasschen J., Deijen J.B. i wsp.: Physical activity and executive functions in the elderly with mild cognitive impairment. *Aging Ment. Health* 2005; 9: 272–280.
14. Weuve J., Kang J.H., Manson J.E. i wsp.: Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *JAMA* 2004; 292: 1454–1461.
15. Rolland Y., Abellan van Kan G., Vellas B.: Physical activity and Alzheimer's disease: from prevention to therapeutic perspectives. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2008; 9: 390–405.
16. Cotman C.W., Engesser-Cesar C.: Exercise enhances and protects brain function. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 2002; 30: 75–79.
17. Venturini M., Scarsini R., Schena F.: Six-month walking program changes cognitive and ADL performance in patients with Alzheimer. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement.* 2011; 26: 381–388.

18. Yágüez L., Shaw K.N., Morris R., Matthews D.: The effects on cognitive functions of a movement-based intervention in patients with Alzheimer's type dementia: a pilot study. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2011; 26: 173–181.
19. Vreugdenhil A., Cannell A., Davies A., Razay G.: A community-based exercise programme to improve functional ability in people with Alzheimer's disease: a randomised controlled trial. *Scand. J. Caring Sci.* 2012; 26: 12–19.
20. Podewils L.J., Guallar E., Kuller L.H. i wsp.: Physical activity, APOE genotype, and dementia risk: findings from the Cardiovascular Health Cognition Study. *Am. J. Epidemiol.* 2005; 161: 639–651.
21. Rovio S., Kåreholt I., Helkala E.L. i wsp.: Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2005; 11: 705–711.
22. Rolland Y., Pillard F., Klappouszczak A. i wsp.: Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's disease: a 1-year randomized, controlled trial. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2007; 55: 158–165.
23. Albert M.S., Jones K., Savage C.R. i wsp.: Predictors of cognitive change in older persons: MacArthur studies of successful aging. *Psychol. Aging* 1995; 10: 578–589.
24. Abbott R.D., White L.R., Ross G.W. i wsp.: Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA* 2004; 292: 1447–1453.
25. Lytle M.E., Vander Bilt J., Pandav R.S. i wsp.: Exercise level and cognitive decline: the MoVIES project. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2004; 18: 57–64.
26. Larson E.B., Wang L., Bowen J.D. i wsp.: Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann. Intern. Med.* 2006; 144: 73–81.
27. Laurin D., Verreault R., Lindsay J. i wsp.: Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch. Neurol.* 2001; 58: 498–504.
28. Molteni R., Ying Z., Gómez-Pinilla F.: Differential effects of acute and chronic exercise on plasticity-related genes in the rat hippocampus revealed by microarray. *Eur. J. Neurosci.* 2002; 16: 1107–1116.
29. Phillips H.S., Hains J.M., Armanini M. i wsp.: BDNF mRNA is decreased in the hippocampus of individuals with Alzheimer's disease. *Neuron* 1991; 7: 695–702.
30. Pate R.R., Pratt M., Blair S.N. i wsp.: Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995; 273: 402–407.
31. Ide K., Secher N.H.: Cerebral blood flow and metabolism during exercise. *Prog. Neurobiol.* 2000; 61: 397–414.
32. Radak Z., Taylor A.W., Ohno H., Goto S.: Adaptation to exercise induced oxidative stress: from muscle to brain. *Exerc. Immunol. Rev.* 2001; 7: 90–107.
33. Swain R.A., Harris A.B., Wiener E.C. i wsp.: Prolonged exercise induces angiogenesis and increases cerebral blood flow volume in primary motor cortex of the rat. *Neuroscience* 2003; 117: 1037–1046.
34. Netz Y., Wu M.J., Becker B.J., Tenenbaum G.: Physical activity and psychological well-being in advanced age: a meta-analysis of intervention studies. *Psychol. Aging* 2005; 20: 272–284.
35. van Praag H., Kempermann G., Gage F.H.: Neural consequences of environmental enrichment. *Nat. Rev. Neurosci.* 2000; 1: 191–198.
36. Stranahan A.M., Khalil D., Gould E.: Social isolation delays the positive effect of running on adult neurogenesis. *Nat. Neurosci.* 2006; 9: 526–533.
37. Kronenberg G., Bick-Sander A., Bunk E. i wsp.: Physical exercise prevents age-related decline in precursor cell activity in the mouse dentate gyrus. *Neurobiol. Aging* 2006; 27: 1505–1513.
38. Uda M., Ishido M., Kami K., Masuhara M.: Effects of chronic treadmill running on neurogenesis in the dentate gyrus of the hippocampus of adult rat. *Brain Res.* 2006; 1104: 64–72.
39. Arkin S.: Language-enriched exercise plus socialization slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement.* 2007; 22: 62–77.
40. Burgener S.C., Yang Y., Gilbert R., Marsh-Yant S.: The effects of a multimodal intervention on outcomes of persons with early-stage dementia. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement.* 2008; 23: 382–394.
41. Ruthirakuhan M., Luedke A.C., Tam A. i wsp.: Use of physical and intellectual activities and socialization in the management of cognitive decline of aging and in dementia: a review. *J. Aging Res.* 2012; 2012: 384875.
42. Sturman M.T., Morris M.C., Mendes de Leon C.F. i wsp.: Physical activity, cognitive activity, and cognitive decline in a biracial community population. *Arch. Neurol.* 2005; 62: 1750–1754.