

# Oslabienie sprawności poznawczej w starzeniu. Przyczyny i mechanizmy neurobiologiczne

## Neurobiological mechanisms of age-related cognitive decline

Monika Liguz-Lęcznar

Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN w Warszawie

### Streszczenie

*Pamięć to jeden z podstawowych poznawczych procesów psychicznych, umożliwiający zdobywanie doświadczenia poprzez gromadzenie, przechowywanie oraz przywoływanie potrzebnych informacji. Nie istnieje jedna struktura mózgowia odpowiadająca za procesy pamięci, za to różne jej rodzaje zlokalizowane są w różnych częściach mózgu, takich jak: hipokamp, ciało migdałowate, kora przedczołowa, jądro ogoniaste, skorupa, mózdzek. Proces gromadzenia informacji, a więc uczenie się i zapamiętywanie polega na tworzeniu śladów pamięciowych, tzw. engramów. Nowo powstałe engramy magazynowane są w pamięci krótkotrwałej, a następnie mogą ulec utrwaleniu, tzw. konsolidacji i utworzyć trwały ślad pamięciowy, przechowywany w pamięci długotrwałej. Zaburzenia pamięci mogą wystąpić na każdym etapie jej formowania, najczęściej jednak dotyczą one przyswajania nowych informacji oraz wydobywania śladu pamięciowego, czyli przypominania sobie. Nasilone zapominanie nieodmiennie towarzyszy starzeniu się, przy czym, podczas gdy jedne fakty umykają, inne powracają z ogromną jaskrawością. Postępujące z wiekiem kłopoty z pamięcią są związane z fizjologicznymi, funkcjonalnymi i biochemicznymi zmianami w starzejącym się układzie nerwowym. Powodują one, że zmniejsza się wydajność komunikacji pomiędzy komórkami nerwowymi, a to w oczywisty sposób musi wpływać na plastyczność neuronalną i procesy poznawcze, a więc i na pamięć. Część z obserwowanych w starzejącym się układzie nerwowym zmian spowodowana jest procesami degeneracyjnymi i jest nieodwracalna, natomiast część ma charakter adaptacyjny lub kompensacyjny i te można, przynajmniej częściowo, cofnąć. Ponieważ pamięć jest silnie związana z plastycznością, zatem, to co służy wzmocnieniu plastyczności, powinno również być korzystne dla usprawnienia pamięci. Warto więc wspomagać pracę układu nerwowego przez zdrowy tryb życia, odpowiednią dietę, dotlenianie mózgu poprzez aktywność fizyczną, a także stawianie sobie wyzwań intelektualnych. (Gerontol Pol 2014, 3, 166-171)*

**Słowa kluczowe:** starzenie, pamięć, mózg, funkcje poznawcze

### Abstract

*Memory is mental capacity of retaining facts, events, impressions as well as recalling or recognizing previous experiences. There is no single brain structure that is responsible for the memory formation, instead different structures are involved in distinct memory types. Those structures are: hippocampus, amygdala, prefrontal cortex, nucleus caudatus, putamen, cerebellum. Memory traces are stored in the form of engrams. The newly-formed engrams are very labile and are stored in the short-term memory. Only after consolidation they can be transferred to the long-term memory where they can persist even for the life-time. Disturbances of memory can affect our cognitive capabilities at all stages of life, however aging is particularly associated with changes in the neural basis of cognition. Age-related memory impairments are associated with physiological, functional and biochemical changes within aged nervous system. Those changes comprise neuronal and synaptic loss, axon and dendrites retraction, lower number of dendritic spines and altered balance between different neurotransmitter systems. The result of the above-mentioned alterations is diminished effectiveness of synaptic communication between neurons, which influence on plastic potential, cognition and memory. Some of an age-related changes in nervous system are degenerative and thereby irreversible, but part of them are adaptive or compensatory in nature and those can be - at least in part- reversed. Since memory and plasticity are strongly interconnected, most approaches which support neuronal plasticity should also improve memory. Healthy life style, low-fat diet, physical activity and intellectual challenge are beneficial for the nervous system condition and profitable for cognitive skills. (Gerontol Pol 2014, 3, 166-171)*

**Key words:** aging, memory, brain, cognitive functions

## Wstęp

Pamięć jest niezwykle funkcją umysłu, która pozwala nam nabywać, przechowywać i odtwarzać informacje o sobie, naszych doświadczeniach, otaczającym świecie, ale również konkretne umiejętności. Dzięki niej, możemy kształtować swoją przyszłość na podstawie nabytych wcześniej doświadczeń. Ona też pozwala człowiekowi na budowanie własnej tożsamości i poczucia przynależności. Stąd zainteresowanie pamięcią odnajdziemy już w Starożytnej Grecji i w filozofii Arystotelesa. Jeśli zaś spojrzeć z ewolucyjnego punktu widzenia, to zapamiętywać potrafią nawet bardzo prymitywne organizmy (np. płazińce).

Z punktu widzenia neurobiologii, pamięć jest niczym innym, jak zjawiskiem neurobiologicznym, które wyraża się konkretnymi zmianami w układzie nerwowym. Informacje przechowujemy w postaci tzw. engramów, czyli śladów pamięciowych [1]. Historia poszukiwań engramu jest bardzo ciekawa i zaowocowała pojawieniem się kilku koncepcji dotyczących jego natury. Jedną z propozycji była teoria rewerberacyjna, która zakładała, że pamięć polega na krążeniu impulsów elektrycznych po zamkniętych obwodach neuronalnych. O ile w ten sposób mogłaby być kodowana pamięć krótkotrwała, to w przypadku pamięci długotrwałej teoria ta nie przetrwała weryfikacji doświadczalnej. Okazało się, że całkowite wyciszenie aktywności elektrycznej mózgu za pomocą głębokiej hibernacji nie powodowało zaniku pamięci. Inną zaproponowaną teorią była teoria neurochemiczna. Zakładała ona, że w mózgu w czasie percepcji bodźca, tworzy się jakaś substancja chemiczna, która lokalizując się w odpowiednich miejscach, tworzy ślad pamięciowy. Zwolennicy tej teorii próbowali zidentyfikować ową tajemniczą substancję pamięci, co jednak zakończyło się klęską [2]. Dziś, najbardziej rozpowszechniona jest teoria plastyczności synaptycznej, w myśl której engram, to prosto pewne modyfikacje synapsy. Zakłada ona, że synapsy częściej używane, a zwłaszcza pobudzane równocześnie, zmieniają swoje właściwości, a na szlakach neuronalnych pracujących intensywniej tworzą się nowe połączenia synaptyczne [3,4]. Rozwinięciem teorii plastyczności jest teoria sieciowa zakładająca, że pamięć jest zawarta w całych sieciach neuronalnych, tworzonych przez połączone neurony kory mózgowej, a nie w pojedynczych synapsach. Aktywacja danej sieci połączeń nerwowych jest reprezentacją zdarzeń lub sygnałów zewnątrznych i wewnętrznych [5].

## Klasyfikacja procesów pamięci

Niezależnie od tego jak zdefiniujemy engram, o pamięci musimy myśleć jak o procesie, w którym najpierw musimy informację zakodować a następnie informację nabytą w formie śladu pamięciowego przechować. Jest to proces etapowy i narażony na straty. Początkowo informacja trafia do tzw. pamięci sensorycznej. Jest to taki rodzaj pamięci, który związany jest z działaniem zmysłów i w tym buforze informacja pozostaje bardzo krótko-poniżej sekundy. Jeśli nie zwrócimy na nią szczególnej uwagi, to tracimy ją bardzo łatwo. Jeśli jednak uznamy, że jest to informacja ważna, wówczas uruchamiamy procesy uwagowe i wtedy ma ona szansę na „przejście” do następnego buforu, jakim jest krótko trwająca pamięć robocza, nazywana też operacyjną. Ten rodzaj pamięci można porównać do wirtualnego notesu, ale zapisanego szybko utleniającym się atramentem. Tu wciąż informacja narażona jest na utratę, ale możemy ją przechować trochę dłużej (ok. minuty), możemy się od niej na chwilę oderwać myślami i do niej wrócić. Wreszcie, jeśli będziemy jakąś informację powtarzać, albo połączymy ją z jakąś inną ważną dla nas informacją, to ma ona szansę przejść, w procesie konsolidacji, do pamięci długotrwałej. Engramy w tej pamięci mogą być przechowywane bardzo długo, niektóre nawet całe życie i w razie potrzeby możemy je z pamięci przywołać. Trzeba jednak pamiętać o tym, że w czasie przywoływania informacja taka musi być przesunięta z powrotem do pamięci roboczej, a tym samym znów narażona na modyfikacje lub utratę [6].

O tym, że pamięć nie jest zjawiskiem jednolitym wiedzieliśmy już w XIX wieku i dziś istnieje wiele systemów jej klasyfikacji. Przedstawiony powyżej podział, ze względu na czas trwania informacji, zaproponowany został przez Atkinsona i Shiffrina w 1968r. [7]. Innym, często spotykanym systemem klasyfikacji jest podział pamięci długotrwałej, ze względu na rodzaj zapamiętywanych informacji [8]. Według tego systemu, pamięć długotrwałą możemy podzielić na deklaratywną (inaczej jawną) i niedeklaratywną (inaczej utajoną, nieświadomą). Pamięć deklaratywna (opisowa), to pamięć nazw, twarzy, faktów i sytuacji. Tu engramy tworzą się stosunkowo łatwo, ale i łatwiej je utracić. W obrębie pamięci deklaratywnej wyróżnia się pamięć epizodyczną, która dotyczy zdarzeń z naszego życia oraz pamięć semantyczną, obejmującą wiedzę o świecie. Z kolei pamięć proceduralna (nieopisowa), to pamięć wykonywania pewnych czynności, jak prowadzenie samochodu, jazda na rowerze, ale też nauka języka ojczystego. Ten rodzaj pamięci trudniej jest budować, ale jednocześnie jest ona trwalsza i trudniej ją utracić.

Tak, jak nie ma jednego rodzaju pamięci, tak i nie ma jednego miejsca w mózgu, które można wskazać jako jej locus. Szereg struktur jest zaangażowanych w różnym stopniu w różne typy pamięci. Z dużym uogólnieniem można powiedzieć, że za pamięć proceduralną odpowiadają głównie starsze ewolucyjnie struktury podkorowe i mózdzek. Za pamięć deklaratywną - głównie kora czołowa i skroniowa oraz hipokamp, przy czym hipokamp jest niezbędny przede wszystkim w nabywaniu i konsolidacji śladów pamięciowych, które w czasie konsolidacji są inkorporowane do sieci neuronalnych w korze mózgowej [9].

### Neurobiologiczne mechanizmy pamięci

Najwięcej informacji dotyczących mechanizmów formowania się pamięci i zmian, zachodzących w tym czasie w układzie nerwowym udało się uzyskać nie dzięki badaniu mózgu człowieka, ale zwierząt. Jednym z nich jest ślimak morski *Aplysia californica* (Zając morski), który stał się przedmiotem badań Profesora Erica Kandel, laureata Nagrody Nobla w 2000r. Wyniki jego badań dostarczyły wiedzy o prostych typach uczenia tzw. habituacji, czyli przyzwyczajania do obojętnego, powtarzającego się bodźca oraz sensytyzacji, czyli coraz silniejszej reakcji na bodźce nieprzyjemne lub wręcz szkodliwe. Obydwa te typy uczenia prezentuje wspomniana *Aplysia*, która posiada odruch cofania skrzela w odpowiedzi na podrażnienie syfonu. Te właśnie reakcje można krótko- lub długotrwale osłabić (habituacja) lub wzmocnić (sensytyzacja). Kandel wykazał, że mechanizmy tych dwóch prostych rodzajów uczenia są inne. Habituacja jest związana z osłabianiem lub zanikiem połączeń synaptycznych, zaś sensytyzacja, przeciwnie - wzmocnieniem lub zwiększeniem liczby połączeń pomiędzy neuronami. W swych badaniach Eric Kandel udowodnił, że to właśnie synapsa jest anatomicznym substratem dla formowania się pamięci [10,11]. Trwała modyfikacja połączenia synaptycznego wiąże się ze zmianą jego wydajności. Można obserwować zarówno długotrwale osłabienie synaptyczne (LTD- long-term depression), jak i długotrwale wzmocnienie synaptyczne (LTP- long-term potentiation). Zjawisko długotrwałego wzmocnienia synaptycznego zostało po raz pierwszy pokazane w hipokampie królika [12]. Polega ono na tym, że gdy jakąś drogą nerwową stymuluje się prądem o wysokiej częstotliwości, wrażliwość komórek na późniejszą stymulację wzdłuż danej drogi wzrasta. Inaczej mówiąc, wzrasta efektywność przekazywania sygnału pomiędzy neuronami - informacja docierająca z komórki presynaptycznej wywołuje większą reakcję komórki postsynaptycznej. Zjawisko LTP jest związane z pobudzającym

układem glutamatergicznym, i powoduje zmiany na poziomie synaps, np. powiększenie główki kolców dendrytycznych i ich stabilizację, wbudowanie nowych receptorów dla neurotransmitera.

### Starzenie się układu nerwowego

Wraz z upływem czasu mózg starzeje się, podobnie jak reszta ciała. Jest to proces endogeny, złożony i postępujący, prowadzący ostatecznie do spadku funkcji ruchowych, czuciowych oraz poznawczych człowieka. Starzenie się układu nerwowego to wypadkowa programu genetycznego i uwarunkowanych środowiskowo wielokierunkowych zmian na poziomie molekularnym. Owe zmiany molekularne powodują, że przestają efektywnie działać mechanizmy odpowiedzialne za naprawę uszkodzeń powstających w komórkach na skutek działania wolnych rodników, czy czynników zapalnych. Obserwujemy również zmiany metabolizmu mózgu oraz spadek neurogenety i angiogenezy, czego konsekwencją jest zaburzenie funkcjonowania układu nerwowego.

Zmiany związane ze starzeniem się mózgu można obserwować już na poziomie makroskopowym. Wyrażają się one zmniejszeniem objętości tkanki mózgu i powiększeniem objętości komór. Dane eksperymentalne wskazują, że po 35 roku życia spadek objętości mózgu wynosi 0.2% rocznie, zaś u ludzi po 60 roku życia nawet ponad 0.5% [13]. Tempo powiększania się objętości komór mózgu szacuje się na 2,9% rocznie [14].

Wiemy obecnie, że zmiany te nie są związane z masowym wymieraniem komórek nerwowych, choć spadek liczby neuronów również można w starzeniu obserwować. Trzeba jednak wspomnieć, że są to zmiany obserwowane lokalnie, ograniczone do określonego obszaru danej struktury, a często nawet do konkretnej warstwy kory mózgowej. Starzenie, w układzie nerwowym, najsilniej dotyka synapsy i to ich utratę oraz rozmaite zaburzenia ich funkcji można zaobserwować niemal w każdej strukturze starzejącego się mózgu [15]. Jednym z najbardziej podatnych na starzenie obszarów jest kora przedczołowa, zaangażowana w powstawanie pamięci roboczej, planowanie, funkcje wykonawcze i emocje [16]. Jak pokazano, starzejące się neurony w tym obszarze mają mniejszą liczbę rozgałęzień i mniej kolców dendrytycznych, które są głównym miejscem tworzenia synaps pobudzeniowych [17]. Skoro to właśnie synapsy tworzą substrat dla formowania śladów pamięciowych, tak więc w starzeniu mamy po prostu tego substratu mniej. Konsekwencją modyfikacji ultrastruktury synapsy jest rozregulowanie transmisji. Dotyczy to zarówno transmisji pobudzeniowej, jak i hamującej, a także neuromodulatorów. Dodatkowo, z wiekiem zmienia

się również fizjologia synaps skutkując tym, że trudniej wywołać w nich LTP i szybciej ono zanika. Dlaczego tak się dzieje? Otóż dla LTP w hipokampie kluczowe znaczenie ma receptor NMDA dla glutaminianu. Jego otwarcie powoduje napływ jonów wapnia do komórki, co wiąże się z jej depolaryzacją. W starzejących się neuronach kanał receptora NMDA otwiera się trudniej i jony wapnia chętniej napływają do komórki inną drogą, która jednak nie powoduje depolaryzacji błony neuronu. Dlatego właśnie trudniej jest wywołać wzmocnienie synaptyczne pomiędzy neuronami, co przekłada się na trudność uformowania śladu pamięciowego [18].

## Pamięć w starzeniu

Wiele funkcji poznawczych, tzw. kognitywnych ulega pogorszeniu wraz z wiekiem. Należą do nich m.in. kodowanie nowych informacji, przywoływanie faktów z pamięci epizodycznej (przechowującej konkretne wspomnienia), zdolności nawigacyjne, pamięć robocza i procesy uwagowe. Osoby starsze częściej doświadczają natrętnych wspomnień oraz wolniej przetwarzają informacje w obecności bodźców rozpraszających [19]. Uważa się, że na zaburzenia związane ze starzeniem szczególnie podatna jest pamięć robocza i epizodyczna, zaś pamięć proceduralna jest na starość dobrze zachowana [20]. Trzeba jednak zaznaczyć, że zarówno wśród zwierząt, jak i ludzi istnieją znaczne różnice osobnicze jeśli chodzi o sprawność poznawczą i zmienność ta jest szczególnie duża wśród osobników starszych. Oznacza to, że w każdym wieku znajdziemy osoby które będą miały gorszą pamięć niż rówieśnicy, ale i takie, które będą miały znacznie lepszy wynik niż osoby młodsze [21]. Dlatego też wyniki badań dotyczących pamięci u ludzi trzeba szczególnie ostrożnie interpretować, gdyż mogą wpływać na nie rozliczne czynniki, takie jak wykształcenie, czy poziom aktywności zawodowej badanych.

## Model HAROLD

Badania aktywacji kory przedczołowej w czasie wykonywania zadań poznawczych przez osoby starsze, doprowadziły do zaproponowania tzw. Modelu HAROLD (akronim od hemispheric asymetry reduction in old adults). Okazało się, że u osób starszych, aktywność kory przedczołowej jest mniej zlateralizowana. Obniżona jest łączność pomiędzy obszarami normalnie zaangażowanymi przy wykonywaniu zadania, a zwiększa się łączność międzypółkulowa [22]. Aktywacja dodatkowych obszarów kory mózgowej może być tłumaczona

na dwa sposoby. Pierwszy, bazuje na obserwacji, że często osoby starsze, wykazujące dodatkowe obszary aktywacji, lepiej wykonują zadanie niż rówieśnicy niewykazujący takowej. To skłania do interpretacji aktywacji dodatkowych obszarów, jako mechanizmu kompensującego niesprawność kory przedczołowej. Drugi, opiera się na obserwacji, że osoby młode, dobrze wykonujące zadanie, nie mają zaburzonego wzorca aktywności i zaangażowanie dodatkowych obszarów interpretuje się wówczas jako proces destrukcyjny, tzw. odróżnicowanie, będące przejawem starzenia się [23].

Wydaje się, że w literaturze dominuje jednak pierwsza koncepcja kompensacji, za pomocą której mózg próbuje sobie poradzić z trudnościami w wykonaniu zadania poprzez wypracowanie nowej, może bardziej skutecznej strategii.

## Pamięć i emocje

Ciekawym zjawiskiem obserwowanym w starzeniu, jest szczególnie silny wpływ emocji na efektywność zapamiętywania (tzw. emotional bias). Stwierdzono, że ludzie starsi są bardziej nastawieni na bodźce pozytywne niż ludzie młodzi i kiedy mają zapamiętywać obrazy o różnym zabarwieniu emocjonalnym, to znacznie słabiej zapamiętują obrazy negatywne, niż pozytywne i neutralne. Zjawisko to jest związane z działaniem jąder migdałowatych, czyli struktur związanych z kontrolowaniem emocji. Pokazano, że w czasie prezentacji bodźców negatywnych spada znacznie aktywność tych jąder u ludzi starszych [24]. Tak więc pamięć u starszych osób może znacznie bardziej zależeć od emocji, które towarzyszą jej nabywaniu, niż u ludzi młodych. W tym kontekście warto podkreślić, że zapomnianie, które w zadaniach pamięciowych wiąże się z pogorszeniem wykonania zadania, ma również swoje dobre strony i musi być potrzebne, skoro nie zostało wyeliminowane w procesie ewolucji.

## Usprawnianie pamięci

Istnieje szereg technik lepszego zapamiętywania tzw. mnemotechnik, które pozwalają efektywniej przyswajać wiedzę i lepiej zapamiętywać. Polegają one przede wszystkim na asocjacji zapamiętywanej informacji z inną, już dobrze utrwaloną. Dużym zainteresowaniem cieszą się również gry i treningi dla mózgu. Co do ich skuteczności (zwłaszcza długotrwałej) oraz transferu, czyli wykorzystania zdobytej sprawności w innych zadaniach, zdania są podzielone. Nie ma natomiast wątpliwości, co do tego, że w im lepszej formie intelektualnej

wejdziemy w okres starzenia się, tym dłużej będziemy w stanie opierać się niekorzystnym czynnikom i tym dłużej nasz umysł będzie miał szansę na sprawne funkcjonowanie. Dlatego niezwykle ważne jest budowanie tzw. rezerwy poznawczej (kognitywnej), która stanowi substrat dla procesów myślowych i rezerwę w przypadku obniżenia wydajności działania układu nerwowego

[25]. W tym procesie ogromne znaczenie ma systematyczny, umiarkowany wysiłek fizyczny, podejmowanie wyzwań intelektualnych, kontakty społeczne i zdrowy tryb życia.

**Finansowanie:** Wsparcie grantu NCN: 2013/09/B/NZ3/00540

## Piśmiennictwo

1. Vetulani J. Pamięć: podstawy neurobiologiczne i możliwości wspomagania. *Farmakoter. Psychiatr. Neurol.* 2006; 22(1): 7-18.
2. Vetulani J. Jak usprawnić pamięć. *Platan.* 1998.
3. Konorski J. Conditioned reflexes and neuron organization. Tr. from the Polish ms. under the author's supervision. Cambridge University Press. 1948: 89.
4. Hebb D.O. *The Organization of Behavior.* New York, Wiley & Sons. 1949.
5. Fuster J.M. *Memory in the Cerebral Cortex,* Cambridge, MA, MIT Press 1999.
6. Besnard A., Caboche J., Laroche S. Reconsolidation of memory: a decade of debate. *Prog Neurobiol.* 2012; 99: 61–80.
7. Atkinson R.C., Shiffrin R.M. Human memory: A proposed system and its control processes. W: Spence K. W., & Spence J. T. (red.), *The psychology of learning and motivation* New York: Academic Press. 1968; 2: 89–195.
8. Jagodzińska M. *Psychologia pamięci.* Warszawa: Sensus. 2008.
9. Preston A.R., Eichenbaum H. Interplay of hippocampus and prefrontal cortex in memory. *Curr. Biol.* 2013; 23: R764–R773.
10. Mayford M., Siegelbaum S.A., Kandel E.R. Synapses and memory storage. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2012; 4:a005751 10.1101/cshperspect.a005751
11. Kandel E.R., Dudai Y., Mayford M.R. The molecular and systems biology of memory. *Cell.* 2014; 157, 163–186. 10.1016/j.cell.2014.03.001
12. Lomo T. The discovery of long-term potentiation. *Philos. Trans. R. Soc. London Ser.* 2003; B 358, 617.
13. Hedman A.M., Van Haren N.E., Schnack H.G., Kahn R.S., Hulshoff Pol H.E. Human brain changes across the life span: a review of 56 longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Hum. Brain Mapp.* 2012; 33: 1987–2002 10.1002/hbm.21334
14. Sullivan E.V., Pfefferbaum A., Adalsteinsson E., Swan G.E., Carmelli D. Differential rates of regional brain change in callosal and ventricular size: a 4-year longitudinal MRI study of elderly men. *Cereb Cortex.* 2002; 12: 438–445.
15. Piechota M., Sunderland P. Starzenie Neuronów. *Postepy Biochem.* 2014; 60(2): 177-86.
16. Nyberg L., Salami A., Andersson M., i wsp. Longitudinal evidence for diminished frontal cortex function in aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2010; 107(52): 22682–22686.
17. Morrison J.H., Baxter M.G. The ageing cortical synapse: hallmarks and implications for cognitive decline. *Nat Rev Neurosci.* 2012; 13: 240–250.
18. Bergado J.A., Almaguer W. Aging and synaptic plasticity: a review. *Neural Plast,* 2002; 9: 217–232.
19. Pettigrew C., Martin R.C. Cognitive declines in healthy aging: evidence from multiple aspects of interference resolution. *Psychol Aging.* 2014; 29(2): 187-204.
20. Nilsson L.G. Memory function in normal aging. *Acta Neurol. Scand.* 2003; 107, 7–13. 10.1034/j.1600-0404.107.s179.5.x
21. Nyberg L., Lovden M., Riklund K., Lindenberger U., and Backman L. Memory aging and brain maintenance. *Trends Cogn. Sci.* 2012; 16: 292–305. doi: 10.1016/j.tics.2012.04.005

22. Cabeza R. Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychology and aging*. 2002; 17: 85–100. doi: 10.1037//0882-7974.17.1.85
23. Dolcos F., Rice H.J., Cabeza R. Hemispheric asymmetry and aging: right hemisphere decline or asymmetry reduction. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2002; 26(7): 819–825.
24. Mather M. The emotion paradox in the aging brain. *Ann N Y Acad Sci*. 2012; 1251: 33–49.
25. Barulli D., Stern Y. Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity: emerging concepts in cognitive reserve. *Trends Cogn Sci*. 2013; 17: 502–910.