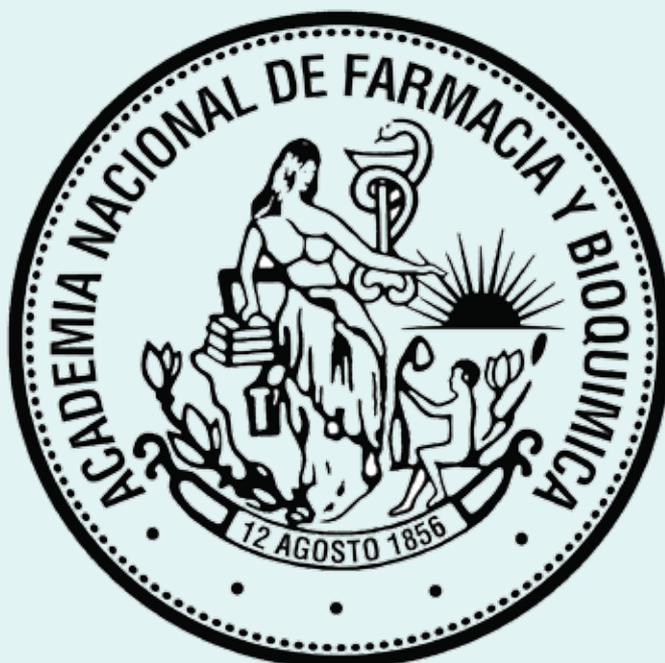


ACADEMIA NACIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

# REVISTA FARMACÉUTICA REVIEWS



**1858 - 2012**

**“PREMIO AL PERIODISMO CIENTÍFICO 2012”  
FUNDACION RENE BARON**

*Revista Farmacéutica 154 N° 1-2 (2012) ISSN 0034-9496*

**Buenos Aires - Argentina**

## LA RESERVA CEREBRAL Y COGNITIVA

### BRAIN AND COGNITIVE RESERVE

Carlos M Baratti \*, \*\*\*, Mariano M Boccia\*, Mariano G Blake\*, María C Krawczyk\*\*

Laboratorio de Neurofarmacología de los Procesos de Aprendizaje y Memoria, Cátedra de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Junín 956, 5º Piso, C1113AAD, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

\*Miembros de la Carrera del Investigador Científico y Tecnológico (CONICET) y \*\*

\*\*Becaria del CONICET.

\*\*\* cbaratti@ffyb.uba.ar

#### TABLA DE CONTENIDOS

Resumen – Summary .....	82
Introducción .....	83
Reserva cerebral, reserva cognitiva o reserva cerebral y cognitiva .....	84
Como media la RCC entre la severidad de una patología cerebral y su expresión clínica .....	84
Las medidas de la RCC .....	85
El modelado de la RCC en los animales de laboratorio .....	85
Sentido neurobiológico y clínico de la RCC .....	87
Conclusiones .....	87
Referencias Bibliográficas .....	88

#### RESUMEN

El concepto de reserva cerebral y cognitiva (RCC) fue establecido con el objeto de explicar por qué y cómo ciertos individuos, pese a estar afectados por una patología cerebral, no expresan las alteraciones cognitivas que normalmente se asocian con dicha patología, en comparación con otros que con igual grado de afectación patológica sí lo hacen. La RCC puede ser considerada como una capacidad del cerebro adulto que le permite reducir o compensar la sintomatología clínica cognitiva de la enfermedad. Gran parte de los conocimientos acerca de la RCC provienen de los estudios realizados en pacientes con Enfermedad de Alzheimer y también serían aplicables a otras condiciones neuropsiquiátricas y al envejecimiento. Sus bases neurobiológicas no se encuentran totalmente establecidas, aunque se acepta que existe un componente neuroanatómico (densidad sináptica e interconectividad neuronal) relativamente pasivo (reserva cerebral) y un componente funcional activo (eficiencia de circuitos y redes neuronales) implicado en forma directa o indirecta en los procesos cognitivos (reserva cognitiva) Ambos componentes son complementarios. Se conocen diversas variables que se asocian con una mayor RCC humana: cociente intelectual, años e intensidad de la educación formal, ocupación, actividad física, estimulación cognitiva, ocio constructivo, bilingüismo, etc. La RCC humana puede ser modelada parcialmente en los animales de laboratorio, sometiendo a éstos en distintos períodos de su desarrollo a un ambiente enriquecido. La idea de potenciar las funciones cognitivas (atención, aprendizaje, memoria, selección y toma de decisiones) mediante el empleo de psicoestimulantes (anfetaminas, metilfenidato, modafinilo) por

parte de individuos sanos, ha sido propuesta como un sucedáneo farmacológico de las actividades naturales que influyen a la RCC. Los alcances y limitaciones de estas drogas conocidas como “inteligentes”, no son conocidos y plantean, al menos, una “disonancia ética”.

**Palabras clave:** Reserva, reserva cerebral, reserva cognitiva, Enfermedad de Alzheimer, ambiente enriquecido, facilitadores de la cognición.

## SUMMARY

The concept of brain and cognitive reserve (BCR) is widely used to explain why and how, in the face of neurodegenerative changes (and several others neurological and psychiatric conditions) that are similar in nature and extent, individuals vary considerably in the severity of their cognitive performance. That is, BCR as a feature of brain structure and function modifies the relationships between brain pathology and cognitive performance. Brain reserve generally refers to the structural neural substrate (synaptic density and neuronal interconnectivity) that supports cognitive functions, whereas cognitive reserve refers to a functional active component based on the efficiency of neural circuits and networks. The brain reserve and cognitive reserve concepts are not mutually exclusive. Intellectual quotient, education, occupation, complex leisure behaviors, cognitive stimulation and physical activity, has been shown to strengthen BCR. The human BCR may be partially modeled housing laboratory animals in enriched environments. Many stimulants medications (amphetamines, methylphenidate, modafinil) used to treat psychiatric and neurological conditions also improve cognitive performance of the healthy. These drugs are named “cognitive enhancers” or “smart drugs”. There is not enough information about the long-term effects, on healthy individuals, of these drugs, since they can have serious side actions. The use of cognitive enhancing drugs raises several ethical questions.

**Key words:** Reserve, brain reserve, cognitive reserve, Alzheimer’s disease, enriched environments, cognitive enhancers.

## INTRODUCCIÓN

El concepto de Reserva Cerebral y Cognitiva (RCC) tiene su origen a partir de diversas observaciones epidemiológicas [1], más tarde avaladas parcialmente por otras de naturaleza clínica, anatomopatológica y neuropsicológica [2], las cuales sugieren que no existe una relación directa entre la magnitud de un daño infligido al cerebro y la expresión clínica conductual y cognitiva que sería dable esperar ante dicho daño [1]. En este contexto, la primera referencia al término “reserva” se encuentra en el trabajo de Katzman y col. (1988) [3]. Estos autores estudiaron a lo largo de varios años las capacidades cognitivas de pacientes internados en una institución geriátrica. En un grupo reducido de ellos, no hallaron evidencias significativas de una declinación cognitiva. Pese a ello, el examen post-mortem de sus cerebros reveló una anatomopatología compatible con la observada en la Enfermedad de Alzheimer (EA) [4, 5] y, aun más sorprendente, un mayor tamaño cerebral y del número de neuronas neocorticales, con relación a otros pacientes que sí manifestaron trastornos cognitivos atribuibles a la EA. Estos hallazgos fueron interpretados asumiendo que a nivel cerebral podrían existir diferencias estructurales (y quizás funcionales), que constituirían una “reserva” para que ciertos individuos, aun cuando fuesen portadores incipientes de la enfermedad, no manifestaran los trastornos cognitivos asociados con ella [3]. Poco después, Stern y col. (1992) [6] compararon los flujos sanguíneos cerebrales regionales en pacientes con la EA, a los cuales agruparon por grado de deterioro clínico, pero con diferentes niveles de escolaridad. Aquellos con un mayor grado de escolaridad (años de educación formal) presentaron también un déficit más severo de perfusión sanguínea a nivel de la región parietotemporal, sugiriendo una patología subyacente más avanzada, pero no acorde con su manifestación clínica. Así, los años y la intensidad de la educación formal de un individuo, podrían también constituir parte de una hipotética “reserva” destinada a que el Sistema Nervioso Central (SNC) adulto, se adapte transitoriamente a una patología minimizando sus manifestaciones clínicas [6, 7].

La hipótesis de la RCC es un concepto heurístico que permite explicar cómo el SNC amortigua las alteracio-

nes cognitivas de una patología cerebral subyacente [8], en particular los estados demenciales asociados a la EA [9], del envejecimiento [10, 11] y de otras diversas condiciones, tales como el abuso de alcohol [12], la epilepsia [13], la esclerosis múltiple [14], el déficit cognitivo ligado a la apnea del sueño [15], la expresión neuroconductual de la inmunodeficiencia adquirida por HIV [16] y otras entidades psiquiátricas [17].

En el presente trabajo se analizan algunos aspectos concretos de la RCC, sus alcances y limitaciones y, en tanto un proceso dinámico que evoluciona a lo largo de la vida, su posible importancia ante una disfunción cerebral.

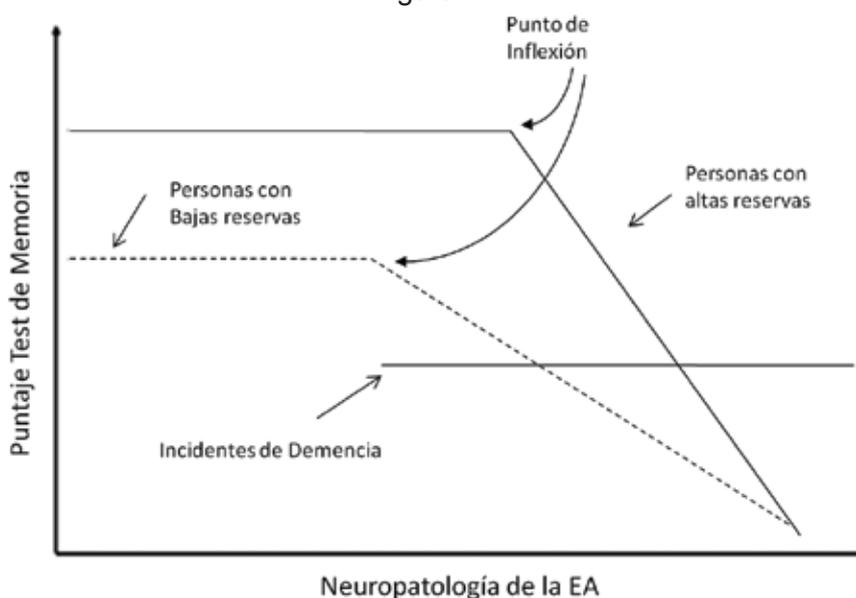
## RESERVA CEREBRAL, RESERVA COGNITIVA O RESERVA CEREBRAL Y COGNITIVA

Para algunos autores es necesario distinguir entre reserva cerebral y reserva cognitiva [1]. La primera, también denominada reserva estructural pasiva, está basada en la presencia de determinadas características neuroanatómicas cerebrales, tales como el tamaño del cerebro, la densidad sináptica y sus interconexiones [18]; se la considera pasiva, ya que representaría la cuantía del daño cerebral que podría ser sostenido por el SNC, antes de que se alcance el umbral a partir del cual se expresaría clínicamente la patología portada por el paciente. A su vez, la reserva cognitiva, o reserva funcional activa, dependería de la eficiencia con que operarían distintos circuitos y redes neuronales implicados en forma directa o indirecta en los procesos cognitivos [2], mediante los cuales el cerebro se adapta al daño sufrido utilizando a éstos en forma dinámica, o bien reclutando a nuevos circuitos o redes con objeto de, al menos, compensar cognitivamente el daño sufrido [1]. Desde ese punto de vista, la reserva cognitiva es activa. Los conceptos de reserva cerebral y reserva cognitiva no se excluyen mutuamente sino que, por el contrario, se complementan en la medida en que los cambios morfológicos pueden acompañarse de cambios funcionales y viceversa [2, 19], de modo tal que a lo largo de este trabajo mantendremos el concepto de RCC.

## CÓMO MEDIA LA RCC ENTRE LA SEVERIDAD DE UNA PATOLOGÍA CEREBRAL Y SU EXPRESIÓN CLÍNICA

El concepto de RCC propone que es posible desarrollar recursos mediante los cuales se podrían reducir temporalmente los riesgos y las consecuencias de una eventual alteración cognitiva asociada a una disfunción orgánica del SNC [1, 9, 20]. Sin embargo, la presencia de una RCC adecuada **no altera la evolución del trastorno cerebral subyacente; tan sólo retrasa o previene su detección**. Ello implica que al observarse sus primeras manifestaciones neurobiológicas, su progresión y el deterioro cognitivo del paciente parecerían acelerarse. La Figura 1, muestra como la RCC podría mediar entre la severidad de la patología en cuestión y su manifestación clínica [20].

Figura 1



Se asume que la patología cerebral subyacente (por ejemplo la EA) aumenta de manera progresiva desde sus inicios, los cuales podrían haber tenido lugar varios años antes de sus primeras manifestaciones y diagnóstico clínico. Las curvas mostradas en la Figura 1, vinculan a la evolución que experimentan los rendimientos mnemónicos de individuos con alta RCC y baja RCC, con la intensidad de sus patologías cerebrales. Éstas, en algún momento provocarán cambios cognitivos, representados por los puntos de inflexión de cada curva; posteriormente se agravarán y posibilitarán su diagnóstico (demencia). La RCC modulará la expresión cognitiva de la patología en cuestión. Obsérvese que los individuos con alta RCC presentan paradójicamente una mayor patología cuando la demencia es diagnosticada [20] (Figura 1).

## LAS MEDIDAS DE LA RCC

Desde la publicación del estudio llevado a cabo por Katzman y col. (1988) [3], se han acumulado evidencias a favor y en contra del concepto de RCC [21], probablemente debido a la falta de uniformidad en cuanto a la selección de los sujetos estudiados, al gran número de variables que deben ser controladas y que no pueden ser incorporadas simultáneamente a un estudio en particular y a la disparidad de criterios para definir qué es lo que debe ser medido. Así, el componente pasivo de la RCC podría ser evaluado a través de medidas anatómicas y antropométricas (volumen cerebral e intracraneal y circunferencia máxima del cráneo), las cuales reflejarían indirectamente al número de neuronas presentes en el cerebro al momento de su determinación [1]. En general, este acercamiento no revela una asociación consistente entre la RCC de los pacientes con EA y la manifestación clínica de su demencia, salvo cuando los valores encontrados son muy bajos o se suman factores de riesgo (alelo APOE 4, atrofia cerebral, etc.) [22, 23, 24]. Por otra parte, los niveles y años de educación formal, la calidad e intensidad de las actividades sociales diarias, los ejercicios físicos e intelectuales, el tiempo dedicado al ocio constructivo, etc., proporcionan cierta protección contra las consecuencias funcionales de la enfermedad y del envejecimiento [25], y son considerados como contribuyentes de la reserva activa y funcional de la RCC [2, 21].

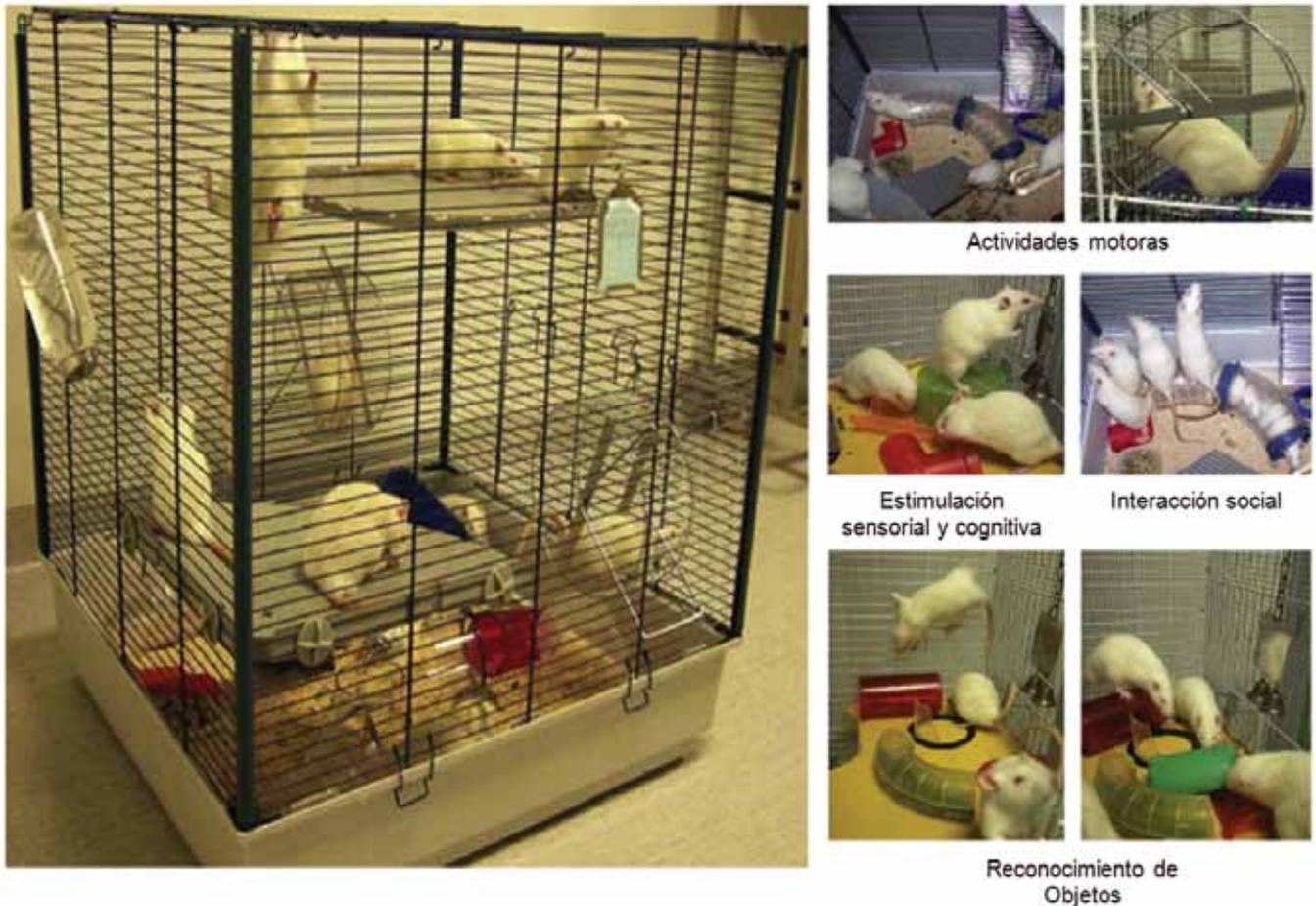
Las técnicas de imágenes cerebrales son de gran valor para estudiar la implementación neuronal de los sustratos y variables que se asume podrían reflejar a la RCC [26]. Tanto las técnicas que revelan componentes estructurales (Resonancia Magnética), como funcionales (Tomografía por Emisión de Positrones y Resonancia Magnética Funcional), aplicadas por ejemplo al proceso de envejecimiento normal o patológico, destacan la importancia de varios de los factores pasivos y activos antes mencionados (proxies) y su vinculación con los flujos sanguíneos y el metabolismo cerebral de la glucosa, para el conocimiento paulatino de los sustratos neurobiológicos relacionados con la RCC [26].

## EL MODELADO DE LA RCC EN LOS ANIMALES DE LABORATORIO

Los modelos animales están constituidos por preparaciones experimentales que en condiciones controladas permiten estudiar un fenómeno específico en una determinada especie, cuando dicho fenómeno se presume que también existe en otra. Ello implica aceptar que existe una identidad cualitativa entre los mecanismos y los procesos que caracterizan al fenómeno en cuestión en, por ejemplo, la especie humana y los presentes en la especie (rata, ratón, etc.) que será utilizada para modelar aquello que es de interés para el investigador. Utilizamos el término “modelar” y no “reproducir”, ya que los modelos animales no recapitulan necesariamente a las patologías humanas y no “representan a la enfermedad en miniatura” [27]. La validación teórica de un modelo animal requiere del cumplimiento de varios criterios que deben ser consensuados [28, 29].

El desarrollo de la RCC es dependiente del genotipo individual y está influenciado por factores epigenéticos y por la exposición continua desde la gestación a condiciones ambientales y sociales altamente dinámicas [2]. En este contexto, se considera relevante para el estudio de la RCC humana el diseño de experimentos controlados que utilicen animales de laboratorio (ratas y ratones) criados y/o mantenidos en **ambientes enriquecidos** (AE) (Figura 2) [2].

Figura 2



Donald Hebb (1947) [30], fue el primero en sugerir que las experiencias tempranas derivadas de las condiciones físicas en que se alojan los animales de laboratorio, podrían tener consecuencias en sus posteriores desempeños conductuales durante la vida adulta. Desde entonces, se han documentado cambios fisiológicos, neurobiológicos y del comportamiento en roedores como consecuencia del enriquecimiento de sus ambientes [2, 19, 31, 32, 33].

Un AE es aquel que le proporciona a los sujetos allí alojados estímulos sensoriales, motores, sociales y cognitivos, de mayor cuantía y variedad con relación a los proporcionados por las condiciones estándar de alojamiento. El AE que muestra la Figura 2 [2], es una de las tantas configuraciones físicas que se utilizan con ese propósito y cuyas descripciones detalladas pueden ser encontradas en la bibliografía citada. En este punto nos interesa destacar que una parte significativa de la constelación de estímulos a los que se somete a un animal de laboratorio alojado en un AE es, a grandes rasgos, equivalente a la que impacta al ser humano en su vida diaria y que podría contribuir al desarrollo y mantenimiento de su RCC. En tal sentido, el AE induce diversas modificaciones en la estructura y la función del SNC [34], parte de las cuales se vinculan con la génesis y maduración de nuevas neuronas en circuitos funcionales [35, 36]. A ello se agrega la influencia positiva que ejercen los AE sobre la expresión de genes relacionados con la estructura neuronal y la neurotransmisión [37] y sobre los procesos de plasticidad sináptica dependientes de las experiencias, estrechamente ligados al aprendizaje y a la memoria [19]. Todo ello conduce a un fortalecimiento de la interconectividad sináptica, lo cual favorecería la actividad de circuitos neuronales preexistentes, o bien permitiría reclutar redes neuronales alternativas cuando fuese necesario [19]. En párrafos anteriores adelantamos que estas actividades neuronales dependientes de las experiencias, podrían ser parte de los sustratos neurobiológicos de la RCC. Es importante destacar que los conceptos de AE y RCC, también son relevantes para los trastornos psiquiátricos (esquizofrenia,

depresión mayor y depresión bipolar) que conllevan alteraciones cognitivas [2, 19].

## SENTIDO NEUROBIOLÓGICO Y CLÍNICO DE LA RCC

Las posibles relaciones entre la RCC y una patología cerebral subyacente, tomando como ejemplo a la EA, se resumieron en la Figura 1 [20]. De ellas se desprende que la RCC por sí sola no puede modificar la evolución de la enfermedad. Tengamos en cuenta que la EA es una patología cerebral neurodegenerativa, de etiología desconocida, aunque multifactorial, siendo la edad uno de los factores de riesgo primordiales y no modificable [38]. La patología cerebral propia de la EA se caracteriza por el agregado anormal de proteínas a nivel intraneuronal (proteína tau hiperfosforilada en forma de ovillos neurofibrilares) y proteína beta-amiloide extraneuronal (placas seniles) [5]. Es interesante señalar que los AE, como uno de los contribuyentes para el desarrollo y mantenimiento de la RCC, podrían reducir los niveles cerebrales de proteína beta-amiloide en ratones transgénicos que modelan ciertas características de la EA [39].

El término **demencia** se refiere a un “síndrome definido como un deterioro cognitivo o una alteración conductual adquirida o ambos, suficientemente importantes como para afectar la esfera funcional del individuo” [40]. Puede tener origen a partir de trastornos neurodegenerativos, vasculares, traumáticos, desmielinizantes, neoplásicos, inflamatorios, etc. La EA representa la causa principal de demencia (59%) en los países occidentales y su prevalencia aumenta de manera exponencial entre los 65 y 80 años de edad [40]. Para completar este escenario, en los últimos dos siglos prácticamente se ha duplicado la expectativa de vida en una proporción importante de la población global, lo cual se ha acompañado de un incremento significativo de las patologías cerebrales dependientes de la edad, que pueden expresarse a través de alteraciones cognitivas (deterioro de la memoria de corto y largo plazo, afasias, apraxias, agnosias) (DSM-IV-R, 2000). En nuestro país, el 10,2 % de la población posee 65 (o más) años de edad, mientras que el 2,5 % corresponde a personas de 80 (o más) años de edad; el índice de envejecimiento creció del 30,5 % en 2001, al 40,2 % en 2010 (Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas, INDEC, 2010). Se estima que en la República Argentina existe una población de aproximadamente 500.000 pacientes afectados por la EA [41], que es un trastorno de alta significación para quien lo padece y que se extiende al núcleo familiar y social al cual pertenece, y al ámbito de la Salud Pública.

Si un tratamiento pudiese retrasar el comienzo clínico de la EA, en particular su fase demencial, se reduciría en un 57 % el número de pacientes en una generación [41]. Precisamente, una de las posibles intervenciones no farmacológicas que podrían implementarse con tales fines, radicaría en favorecer el desarrollo y el mantenimiento de la RCC, lo cual le otorga a ésta su pleno sentido neurobiológico y significación clínica. Sin embargo, reiteramos que aquellos individuos con una considerable RCC estarían también en condiciones de “enmascarar” sus alteraciones cognitivas leves, retrasando su diagnóstico. Esta situación paradójica se suma a otras de naturaleza médica, psicológica, social y económica, que tornan imperiosamente necesario la detección precoz de la EA. Ello se está alcanzando paulatinamente a través de la implementación de “marcadores biológicos” que posibilitan una confirmación diagnóstica in vivo de la EA [42].

## CONCLUSIONES

En la figura 3 [19], se representan algunos de los factores principales (estimulación cognitiva y sensorial, actividad física, genética y epigenética individual, interacciones con el ambiente) que contribuyen al desarrollo y sostenimiento de la RCC, y se indican posibles mediadores neurobiológicos de la misma. El concepto de RCC es aplicable a toda situación en la cual el SNC tolera las consecuencias cognitivas (aprendizaje, memoria, atención, etc.) de una patología o del envejecimiento. Asimismo, sugiere que existe una gran variabilidad en la manera en que se procesa la información cognitiva y en las respuestas adaptativas individuales puestas en juego para mantener a aquellas, dentro de límites razonables. Es obvio que los programas de actividades físicas y mentales [19] encaminados a potenciar la RCC, no son farmacológicos. En este sentido, nos parece importante destacar (y advertir) que a partir de 2008, varios neuro-

científicos plantearon un quiebre con la idea de que los fármacos han de servir en esencia para el tratamiento de enfermedades [43]. Se referían específicamente a poner a disposición de **personas sanas, drogas psicoestimulantes** (anfetaminas, metilfenidato, modafinilo, etc.) con objeto de incrementar su capacidad atencional, sostener estados de vigilia, el aprendizaje, etc. Son drogas conocidas como “facilitadoras de la cognición” o “drogas inteligentes” [44]. Tal uso no cuenta con la aprobación correspondiente y, en algunos países, son populares entre las comunidades estudiantiles. No conocemos los efectos que a largo plazo podrían provocar (¿adicción?), y no parecería racional promover su empleo para mejorar a las capacidades cognitivas [43].

Figura 3



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- [1] Stern, Y. (2002) What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 8: 448-460.
- [2] Petrosini, L., De Bartolo, P., Foti, F., Gelfo, F. y col. (2009) On whether the environmental enrichment may provide cognitive and brain reserves. *Brain Res. Rev.* 61: 221-239.
- [3] Katzman, R., Terry, R., DeTeresa, R., Brown, T., y col. (1988) Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: A subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Ann. Neurol.* 23: 138-144.
- [4] Beelen, M.J. (2009) Cognitive reserve in Alzheimer's disease: implications for detection and prevention. *J. Lancaster Gen. Hospital* 4: 94.
- [5] Querfurth, H. W., La Ferla, F. (2010) Alzheimer's Disease. *NEJM* 362: 329-344.
- [6] Stern, Y., Alexander, G.E., Prohovnik, I., & Mayeux, R. (1992). Inverse relationship between education and parietotemporal perfusion deficit in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 32: 371-375.
- [7] Katzman, R. (1993). Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology*, 43, 13-20.

- [8] Harris, P., Allegri, R. F. (2009) Reserva cognitiva y su efecto protector frente a la patología cerebral. Arch. Neurol. Neuroc. Neuropsiquiatr. 18: 38-48.
- [9] Stern, Y. (2006) Cognitive reserve and Alzheimer Disease. Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 20: 112-120.
- [10] Snowden, D. (2003) 678 monjas y un científico. Ed. Planeta. Psicothema 15: 500-506.
- [11] Steffener, J., Stern, Y. (2012) Exploring the neural basis of cognitive reserve in aging. Bioch. Bioph. Act. 1822: 467-473.
- [12] Fein, G., Di Sclafani, V. (2004) Cerebral reserve capacity: implications for alcohol and drug abuse. Alcohol 32: 63-67.
- [13] Pai, M. C., Tsai, J. J. (2005) Is cognitive reserve applicable to epilepsy? The effect of educational level on the cognitive decline after onset of epilepsy. Epilepsia 46: 7-10.
- [14] Cader, S., Cifelly, A., Abu-Omar, Y., Palace, J. y col. (2005) Reduced brain functional reserve and altered functional connectivity in patients with multiple sclerosis. Brain 129: 527-537. [15] Alchanatis, M., Zias, N., Deligiorgis, N., Amfilochiou, A. y col. (2005) Sleep apnea-related cognitive deficits and intelligence: an implication of cognitive reserve theory. J. Sleep Res. 14: 69-75.
- [16] Thames, A. D., Foley J. M., Panos, S. E., Singer, E. J. y col. (2011) Cognitive reserve masks neurobehavioral expression of human immunodeficiency virus-associated neurological disorder in older patients. Neurobehav. HIV Med. 3: 87-93.
- [17] Barnett, J. H., Salmond, C. H., Jones, P. B., Sahakian, B. J. (2006) Cognitive reserve in neuropsychiatry. Psychological Med. 36: 1053-1064.
- [18] Satz, P. (1993) Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: a formulation and review of evidence for threshold theory. Neuropsychology 7: 273-295.
- [19] Nithianantharajah, J., Hannan, A., J. (2009) The neurobiology of brain and cognitive reserve: mental and physical activity as modulators of brain disorders. Prog. Neurobiol. 89: 369-382.
- [20] Stern, Y. (2009) Cognitive reserve. Neuropsychologia 47: 2015-2028.
- [21] Allen, J. S., Bruss, J., Damasio, H. (2005) The aging brain: The cognitive reserve hypothesis and hominid evolution. Am. J. Biol. 17: 675-689.
- [22] Borenstein Graves, A., Mortimer, J. A., Bowen, J. D., McCormick, W. C. y col. (2001) Head circumference and incident Alzheimer's disease. Modification by apolipoprotein E. Neurology 57: 1453-1460.
- [23] Pernecky, R., Wagenpfeil, S., Lunetta, L., Cupples, L. A. y col. (2010) Head circumference, atrophy, and cognition. Implications for brain reserve in Alzheimer disease. Neurol 75: 137-142.
- [24] Valenzuela, M. J. (2008) Brain reserve and the prevention of dementia. Curr. Op. Psych. 21: 296-302.
- [25] Richards, M., Deary, I., J. (2005) A life course approach to cognitive reserve: a model for cognitive aging and development? Ann Neurol 58: 617-622.

- [26] Bartrés-Faz, D., Arenaza-Urquijo, E.M. (2011) Structural and functional imaging correlates of cognitive and brain reserve hypotheses in healthy and pathological aging. *Brain Topogr.* 24: 340-357.
- [27] McKinney, W.T. (1984) Animal models of depression: an overview. *Psychiatr. Dev.* 2: 77-96.
- [28] Van der Staay, F. J. (2006) Animals models of behavioral dysfunctions: Basic concepts and classifications, and an evaluation strategy. *Brain Res. Rev.* 52: 131-159.
- [29] Van der Staay, F. J., Arndt, S. S., Nordquist, R. E. (2009) Evaluation of animal models of neurobehavioral disorders. *Behav. Brain Functions* 5: 11-34.
- [30] Hebb, D.O. (1947) The effects of early experience on problem-solving at maturity. *Am. Psychol.*, 2: 306-307.
- [31] Bennett, E. L., Diamond, M., C., Krech, D., Rosenzweig, M. R. (1964) Chemical and anatomical plasticity of brain. *Science* 146: 610-619.
- [32] Diamond, M.C. (2001) Response of the brain to enrichment. *An. Acad. Bras. Cienc.* 73: 211-222.
- [33] Rosenzweig, M. R., and Bennet, E. L. (1996) Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behavior. *Behav. Brain Res.* 78: 57-65.
- [34] Van Praag, H., Kempermann, G., Gage, F. H. (2000) Neural consequences of environmental enrichment. *Nat. Rev. Neurosci.* 1: 191-198.
- [35] Aimone, J. B., Deng, W., Gage, F.H. (2010) Adult neurogenesis: integrating theories and separating functions. *TICS* 14: 325-337.
- [36] Kempermann, G., Fabel, K., Ehninger, D., Babu, H. y col. (2010) Why and how physical activity promotes experience-induced brain plasticity. *Front. Neurosci.* 8: 4-189.
- [37] Rampon, C., Jiang, C. H., Dong, H., Tang Y. y col. (2000) Effects of environmental enrichment on gene expression in the brain. *PNAS* 97: 12880-12884.
- [38] Valls-Pedret, C., Molinuevo, J. L., Rami, L. (2010) Early diagnosis of Alzheimer's disease: the prodromal and preclinic phase. *Rev. Neurol.* 51: 471-480.
- [39] Lazarov, O., Robinson, J., Tang Y., Hairston, I. y col. (2005) Environmental enrichment reduced A $\beta$  levels and amyloid deposition in transgenic mice. *Cell* 120: 701-713.
- [40] Serrano, C., Allegri, R. (2006) Tratamiento farmacológico de la demencia. En: *El tratamiento farmacológico en psiquiatría* (Wikinski S, Jufe G Eds), pp 325-338. Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires.
- [41] Allegri, R.F. (2011) Un Nuevo concepto "El paciente con Alzheimer prodrómico". *Rev. Asoc. Mal Alzheimer Argentina* 2: 4.
- [42] Russo, M. J., Allegri, R. F. (2012) No se puede tapar el sol con las manos... Nuevos criterios diagnósticos en la enfermedad de Alzheimer. *Neurología Argentina* 4: 3-5.

[43] Krawczyk, M., Boccia, M. M., Blake, M.G., Baratti, C.M. (2011) Neuroética. *Revista SAFyBI* 51: 32.

[44] Stix G. (2009) Turbocharging the brain – Pills to make you smarter? *Sci. Am.* 301: 45-55.