



Cambios Cerebrales en el Envejecimiento Normal y Patológico

Dámaso Crespo-Santiago

Biogerontología, Departamento de Anatomía y Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria. Cantabria, España.

Carlos Fernández-Viadero

Biogerontología, Departamento de Anatomía y Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria y Hospital Psiquiátrico Parayas, Consejería de Sanidad, Gobierno de Cantabria. Cantabria, España.

Correspondencia: Dr. Dámaso Crespo Santiago. Biogerontología, Departamento de Anatomía y Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria. Avenida del Cardenal Herrera Oria s/n. 39009. Santander, España. Fax: (+34) 942-20-19-03. Correo electrónico: damaso.crespo@unican.es

Resumen

El envejecimiento cerebral debe ser entendido dentro del contexto del envejecimiento del organismo humano en su conjunto. Las neuronas representan el sustrato morfológico de la actividad cerebral donde, además, hay otras poblaciones celulares que modulan dicha actividad. Las células gliales en sus diversas variedades y la circulación sanguínea cerebral juegan un papel fundamental es la fisiología neural. La acción de los radicales libres de oxígeno sobre determinadas biomoléculas altera la actividad neuronal, fundamentalmente, en la etapa de envejecimiento. El envejecimiento puede determinar la aparición de enfermedades neurodegenerativas.

La neurodegeneración altera la función neural y se relaciona con el deterioro cognitivo. Entre las enfermedades neurodegenerativas que cursan con deterioro cognitivo progresivo que concluye en demencia se encuentra la enfermedad de Alzheimer. Un estilo de vida saludable y una potenciación de la actividad mental ayudan a incrementar la reserva cognitiva y así prevenir el riesgo de deterioro cognitivo asociado al envejecimiento.

Palabras clave: Envejecimiento, cerebro, neurona, radicales de oxígeno, neurodegeneración.

Brain Changes in Normal and Pathological Aging

Summary

Aging of the brain must be studied within the context of aging of the human organism as a whole. Neurons represent the morphological substrate of brain activity where, in addition, other cell populations modulate that activity. Both glial cells in its several varieties and

cerebral blood flow play a fundamental role is the neural physiology. The action of oxygen free radicals on certain biomolecules alters neuronal activity mainly at the stage of aging. Aging may determine the onset of neurodegenerative diseases. Neurodegeneration alters neural functionality and has been related to cognitive impairment. Among the neurodegenerative diseases that may progress from mild cognitive impairment to dementia Alzheimer's disease is one of the most studied. A healthy lifestyle and empowerment of mental activity helps increase cognitive reserve and prevent the risk of cognitive decline associated with aging.

Keywords: Aging, brain, neuron, oxygen radicals, neurodegeneration.

Introducción

*“Yo soy yo y mi circunstancia y si no la salvo a ella no me salvo yo”
Ortega y Gasset (1883-1955)*

Con esta frase queremos resaltar la importancia que en el proceso de envejecimiento y su calidad tienen dos aspectos fundamentales cuales son: la genética propia de cada uno de nosotros “Yo soy yo” y el ambiente en el cual estamos inmersos y con el cual interaccionamos “y mi circunstancia”. Dado que de momento muy poco podemos hacer para controlar nuestra genética, parece más apropiado actuar sobre nuestro ambiente (nutrición, educación, entorno social, sanidad, etc.) para que del correcto balance entre ambos extremos resulte el mayor éxito a la hora de atravesar “y si no la salvo a ella no me salvo yo” el envejecimiento como fase final de nuestro ciclo vital. En términos menos filosóficos y más biomédicos podemos decir que el

envejeciendo es un proceso biológico asociado a los efectos del paso del tiempo en nuestro organismo y que está relacionado con la genética (*nature*) y el ambiente (*nurture*) con el cual interaccionamos y que culmina con la muerte del individuo (Crespo-Santiago, 2006).

El envejecimiento de cada persona, de forma concreta, está condicionado por los efectos, generalmente nocivos, que el paso del tiempo ejerce sobre las moléculas, células, órganos y sistemas que conforman nuestro organismo (Rao & Mattson, 2001). El envejecimiento de cada uno de nosotros es un aspecto concreto y no podemos entender el envejecimiento individual, es decir el cumplir años e ir atravesando las diversas etapas del ciclo vital, sin entender el envejecimiento de la población de forma general ya que envejecemos en el contexto de una población (Tinetti, 2010). Con los avances en biomedicina, las campañas de vacunación, el diagnóstico y tratamiento temprano de las enfermedades, la mejora en la higiene y la alimentación, el incremento de la escolaridad-educación, etc., se está consiguiendo que la esperanza de vida se incremente de forma notable (Vanegas, 2003). Hace un siglo la esperanza de vida en los países desarrollados era de aproximadamente cuarenta años, actualmente la esperanza de vida, en los mismos países, está situada en el entorno de los 80 años. Si al incremento de la longevidad unimos el hecho de que la población demográficamente “vieja” (de 65 y más años) está incrementando su porcentaje sobre la población total debido a la caída de la natalidad veremos que este fenómeno llamado “transición demográfica” tiene como contrapartida biomédica el incremento de enfermedades y dolencias de tipo degenerativo a las cuales debe enfrentarse nuestro

organismo, en general y el cerebro en particular, en las etapas finales del ciclo vital (Omran, 1983). Este aspecto se conoce con el nombre de “transición epidemiológica” y refleja el hecho de que enfermedades que eran muy prevalentes hace un siglo (enfermedades infecciosas) son fácilmente tratables en la actualidad y por el contrario se han incrementado las enfermedades crónico-degenerativas asociadas al envejecimiento.

Las células del cuerpo humano se pueden clasificar; desde el punto de vista de su capacidad de proliferación, en dos tipos básicos (Pickett-Heaps, Tippit, & Porter, 1982). Un grupo de células tienen capacidad de proliferación (mitosis) durante toda la vida del individuo, aunque ciertamente su cinética se ve disminuida con el envejecimiento. A este grupo pertenecen, entre otras, las células epiteliales de la epidermis y las células sanguíneas. El otro grupo lo constituyen aquellas células que no se dividen por mitosis una vez han alcanzado su límite poblacional; es decir que el mismo número de células que se tienen al nacer son las que se mantienen a lo largo del ciclo vital de la persona. Estas células que no entran en el ciclo proliferativo (mitosis) permanecen en la llamada fase G₀ del ciclo celular. Esta característica determina que las células de este grupo mantengan su población estable, en número, desde el nacimiento e inclusive este puede disminuir por degeneración (apoptosis o necrosis) de alguna de ellas. A este grupo de células fijas postmitóticas en fase G₀ pertenecen, entre otras; las fibras musculares estriadas del corazón (cardiomiocitos) y las neuronas del sistema nervioso. Como podemos apreciar, estas dos poblaciones constituyen los pilares básicos de dos órganos fundamentales; el corazón y el cerebro. Pues bien, estas células tan evolucionadas desde el punto de vista

morfológico y funcional podemos decir que han pagado el tributo de no poder dividirse y proliferar, y por lo tanto reparar las pérdidas celulares que se ocasionen al envejecer. De los acontecimientos que suceden en el cerebro y sus componentes tisulares, celulares, y moleculares, durante el proceso de envejecimiento normal y patológico es de lo que trata el presente artículo.

Edad cronológica y edad biológica

El modelo Bio-Psico-Social del envejecimiento trata de explicar los fenómenos que acontecen a lo largo del ciclo vital del individuo (Engel, 1977, 1980). La fase final de dicho ciclo está ocupada por el periodo de tiempo que conocemos como envejecimiento y que finaliza con la muerte. El periodo de envejecimiento se ha propuesto que de forma legal-demográfica empieza a los 65 años. Esto es lo que denominamos edad cronológica que es de gran utilidad para el manejo estadístico de los datos de las poblaciones; p.ej. pirámides de población. Desde un punto de vista biológico no se puede establecer una fecha concreta de comienzo del proceso de envejecimiento (Weinert & Timiras, 2003). De hecho hay teorías que postulan que el envejecimiento comienza en el mismo momento de la fecundación y otras que la especie humana comienza a envejecer cuando la fertilidad femenina desaparece y las mujeres entran en el periodo de menopausia. Se puede decir, con cierto margen de variabilidad, que el envejecimiento de la especie humana se inicia a mediados de la quinta década de vida (Kirkwood & Shanley, 2010). Es en este tiempo cuando los ovarios femeninos sufren una atrofia, se produce la atresia folicular y degeneración de los ovocitos por una drástica reducción de los niveles de hormonas FSH y LH en la hipófisis (Everitt, 1980). El envejecimiento biológico

se relaciona con la edad biológica que, a diferencia de la cronológica, establece nuestra edad en relación con los parámetros homeostáticos de nuestro organismo. Así dos personas de la misma edad cronológica p.ej., setenta años, pueden tener edades biológicas muy diferentes al estar una persona aquejada de múltiples enfermedades con el deterioro que ello conlleva y la otra gozar de una excelente salud tanto física como mental (Frick & Benoit, 2010). Este último aspecto nos introduce el concepto de estado cognitivo de la persona y las posibles pérdidas de potencialidades mentales. Estas pueden estar simplemente disminuidas o en los casos más graves asociadas a demencia, por padecer un envejecimiento patológico con la pérdida total de las capacidades cognitivas (Eyler, Sherzai, Kaup, & Jeste, 2011).

Envejecimiento cerebral

Las neuronas del sistema nervioso están afectadas por el proceso de envejecimiento y ésta afectación la vemos reflejada, entre otras acciones, en la reducción de los niveles de sensibilidad de nuestros receptores sensoriales, la pérdida del potencial motor y la disminución del nivel cognitivo que habíamos alcanzado en la etapa de adultos. El grado de disminución de estas capacidades asociadas al sistema nervioso es muy variable y cada persona presenta unos niveles diferentes a las demás (Charchat-Fichman, Caramelli, Sameshima, & Nitrini, 2005). Asimismo, los sistemas de compensación de estos deterioros son también muy diferentes en cada persona. Con el envejecimiento las neuronas pueden sufrir diversos cambios morfológicos que se observan, fundamentalmente, en el depósito de material de desecho en su citoplasma en forma de pigmento (lipofuscina), reducción del árbol dendrítico y del número de

sinapsis que se establecen sobre cada neurona y de las que ella misma forma sobre otras neuronas (Crespo, Megias, Fernández-Viadero, Alonso, & Verduga, 2006). La degeneración, muerte y eliminación de las neuronas, fenómeno conocido con el nombre de apoptosis, conlleva la reducción de las poblaciones de neuronas en diversas áreas y regiones del sistema nervioso (Fjell & Walhovd, 2010).

Las neuronas poseen diversos sistemas enzimáticos, representados por proteínas específicas, que se encargan de eliminar los restos de orgánulos citoplasmáticos que van perdiendo actividad y también catabolizan las moléculas, fundamentalmente proteínas, que han perdido, por diversas alteraciones su actividad biológica (Crespo, Fernández-Viadero, & González, 1992). Los lisosomas constituyen los orgánulos que degradan los componentes celulares (mitocondrias, retículo endoplasmático, etc.). Cuando, por ejemplo, una mitocondria o cisternas de retículo han perdido actividad y deben ser eliminadas, se forma un autofagosoma de membrana de retículo que rodea de forma total a la mitocondria que debe ser eliminada y posteriormente, éste se fusiona con un lisosoma. El lisosoma es un orgánulo citoplasmático que contiene en su interior un elevado número de proteínas con actividad enzimática (se considera que contiene enzimas para casi la totalidad de los materiales biológicos). Estas enzimas son hidrolasas ácidas cuya actividad se incrementa en medios con pH ácido. Por este motivo cuando se fusiona el autosoma con el lisosoma, las bombas de protones que el lisosoma contiene en su membrana comienzan a bombear hidrogeniones hacia el interior del autofagosoma y de esta manera se baja el pH y se activan las enzimas lisosomales para realizar sus funciones degradativas.

Una vez que se ha producido la digestión enzimática, los subproductos obtenidos; aminoácidos simples, monosacáridos, lípidos simples, etc., son extraídos del autofagosoma y enviados por transportadores localizados en su membrana al citoplasma de la neurona y reutilizados en diversas vías metabólicas de síntesis de proteínas, etc. Este proceso de degradación de orgánulos citoplasmáticos alterados tiene como contrapartida que, paulatinamente, se van acumulando en el citoplasma de la neurona cuerpos residuales, también llamados lisosomas terciarios, que consisten en autofagosomas que contienen restos biológicos que no pueden ser degradados o catabolizados. Los primeros investigadores que ya observaron, de forma macroscópica, las diferencias entre el color rosado del cerebro de una persona joven y el grisáceo de una persona mayor, llamaron a estos depósitos lipofuscina o pigmento del envejecimiento. La lipofuscina consiste en lisosomas que contienen en su interior moléculas no catabolizadas, generalmente lípidos, que se van fusionando unos con otros y con el envejecimiento neuronal tienden a formar grandes masas en el citoplasma de las neuronas (Porta, 2002).

Radicales libres y envejecimiento

Probablemente la característica funcional más importante de la presencia de lipofuscina asociada al envejecimiento sea el hecho de que la mayor parte de los orgánulos citoplasmáticos degradados sean mitocondrias. Las mitocondrias son la fuente fundamental de radicales libres de oxígeno (RLO). Se ha demostrado que los RLO son muy tóxicos y dañinos para diferentes moléculas de las células, principalmente, el ADN tanto mitocondrial (ADNmt) como nuclear (ADNn), las proteínas y los lípidos de las membranas (membrana plasmática) y de los sistemas

de citomembranas (retículo, mitocondria, dictiosomas del Golgi, etc.) de los orgánulos celulares (Harman, 1956).

La respiración celular consiste en la entrada de oxígeno (O_2) en las mitocondrias para unirse a los protones (H^+) que se generan a este nivel y formar agua (H_2O) como subproducto no tóxico. La llegada de oxígeno a las mitocondrias favorece la fosforilación oxidativa y la obtención de energía en forma de adenosín-trifosfato (ATP). Una consecuencia negativa de este proceso es el hecho de que una pequeña parte del O_2 gana un electrón en el último orbital y se transforma en el anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$) que son muy inestables y tienden a estabilizarse uniéndose a moléculas de su entorno. Para evitar estas alteraciones la mitocondria posee una enzima, llamada superóxido-dismutasa (SOD) que rápidamente une el radical superóxido con hidrógeno para formar el peróxido de hidrógeno (H_2O_2). El peróxido de hidrógeno es utilizado por diversas células (i.e., los leucocitos y macrófagos) para eliminar bacterias que ingresan en nuestros organismos (Lu & Finkel, 2008).

En las mitocondrias el peróxido de hidrógeno es transformado por la enzima catalasa en radical hidroxilo (HO^{\cdot}) que es la vía final de formación de RLO. Se considera que un 2% del oxígeno que llega a nuestras neuronas se transforma en radical hidroxilo que se une al ADNmt, los lípidos (peroxidación lipídica) y proteínas de la mitocondria y altera su función. También se puede unir al ADNn de la neurona con las negativas consecuencias que este tiene para la síntesis proteica. La enzima glutatión peroxidasa comparte su sustrato con la catalasa, pero además puede reaccionar de manera efectiva con lípidos y otros hidroperóxidos orgánicos, catalizando la reducción de diferentes hidroperóxidos, y así contribuye a la protección de las

células de mamíferos contra el daño oxidativo (Sohal & Orr, 2011). En la actualidad se considera que la acción de los RLO sobre las neuronas es la causa fundamental del envejecimiento neuronal y de muchas patologías neurodegenerativas asociadas al envejecimiento como son las enfermedades de Alzheimer y Parkinson (Axelsen, Komatsu, & Murray, 2011; Büeler, 2010).

La sinapsis

La sinapsis interneuronal es el mecanismo morfológico por el cual una neurona presináptica libera un neurotransmisor al espacio sináptico que se une a un receptor que se encuentra en la membrana postsináptica de otra neurona vecina desencadenando una respuesta de activación o inhibición en ella. La disminución, durante el envejecimiento, del número de sinapsis o la reducción de su capacidad funcional por alteración en la síntesis, liberación y unión del neurotransmisor que se libera al espacio sináptico con el receptor postsináptico es una de las alteraciones más frecuentemente observadas en los cerebros de animales de laboratorio y en estudios de autopsias en humanos (Masliah, Mallory, Hansen, DeTeresa, & Terry, 1993). Generalmente las reducciones más importantes en el número de sinapsis se producen en las neuronas de mayor tamaño y en aquellas que poseen los axones más largos (neuronas de proyección) mientras que las de menor tamaño y con axones cortos que sinaptan en su vecindad (neuronas de asociación) suelen estar menos afectadas. Este hecho explica que las enfermedades neurodegenerativas tengan su sustrato neuronal en neuronas piramidales de gran tamaño de la corteza e hipocampo (Enfermedad de Alzheimer, EA) y la sustancia nigra (Enfermedad de Parkinson, EP).

El envejecimiento promueve la activación de diversas vías neuronales que inducen alteraciones en el equilibrio iónico y la reducción de los niveles energéticos en las sinapsis (Harris, Fiala, & Ostroff, 2003). El neurotransmisor glutamato, es de tipo excitatorio y el más abundante en la corteza cerebral, activa los receptores específicos para glutamato en la membrana postsináptica (Mattson, 2008). Cuando se produce un incremento en el estrés oxidativo, por incremento de los RLO, se elevan los niveles de Ca^{2+} en la neurona postsináptica lo que induce una cascada de reacciones moleculares que resultan en la muerte apoptótica de la neurona postsináptica (Raha & Robinson, 2001). La entrada del calcio en la neurona se produce por medio de los receptores AMPA. Esto conduce al incremento de la excitotoxicidad por sobre-excitación neuronal (Isaac, Ashby, & McBain, 2007). Estas alteraciones del balance energético y alteración de la homeostasis pueden ocurrir tanto en la neurona presináptica como en la postsináptica durante el envejecimiento y las enfermedades neurodegenerativas.

Una de las características más destacadas del envejecimiento cognitivo como expresión del envejecimiento cerebral son las recurrentes quejas de las personas mayores de pérdida de memoria. El aprendizaje y la memoria tienen su inicio y base neurobiológica en el hipocampo. El hipocampo (Figura 1) está constituido por una serie de poblaciones neuronales que establecen circuitos sinápticos muy precisos y ordenados los cuales tras procesar la información que les llega, la envían a la corteza cerebral para su almacenamiento y posterior utilización en forma de memoria a largo plazo (Sander, Bergersen, & Storm-Mathisen, 2009). Los procesos de aprendizaje están basados en la plasticidad neuronal, cuya base

neurofisiológica fundamental es la potenciación a largo plazo (PLP). La PLP se consigue por el incremento de los receptores AMPA para el glutamato y un

aumento de la densidad de espinas dendríticas en las neuronas postsinápticas del hipocampo (Bliss & Lomo, 1973).

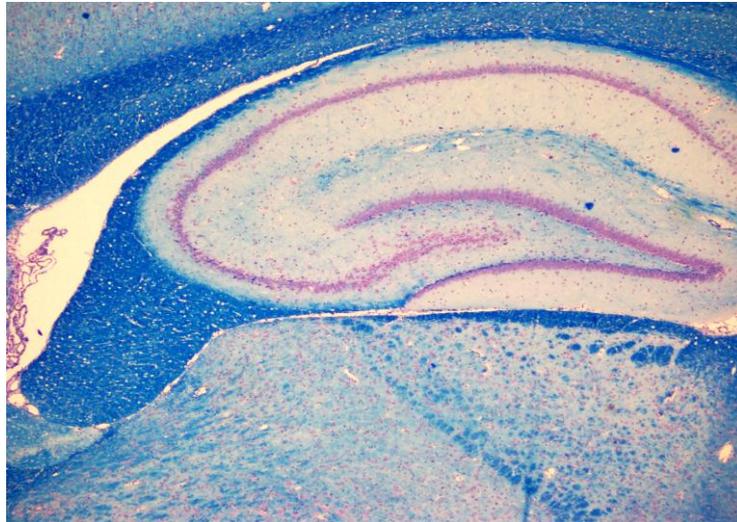


Figura 1. Microfotografía del hipocampo donde se puede observar la distribución topográfica de las diversas regiones de esta importante área cerebral donde se asientan las fases iniciales de los procesos de aprendizaje y memoria los cuales pueden estar alterados en el envejecimiento. Un complejo sistema de circuitos sinápticos, entre las diversas poblaciones neuronales aquí localizadas, determina que dicha actividad neural se consolide en forma de memoria permanente una vez llegue a la corteza cerebral. Las neuronas piramidales de la región CA del hipocampo (capa más externa) se relacionan con las neuronas de pequeño tamaño (granos) del giro dentado (capa más interna). Los granos tienen capacidad de proliferación durante la vida de las personas y se considera que el incremento en la población de estas neuronas está en relación directa con nuevos aprendizajes

Durante el proceso de envejecimiento se puede producir una reducción en la capacidad de las neuronas para sintetizar los neurotransmisores que actúan en las sinapsis (Alvarez & Sabatini, 2007). Los neurotransmisores más utilizados son: glutamato, GABA, acetilcolina y dopamina, y las alteraciones en los niveles homeostáticos de estos neurotransmisores ocasionan diferentes patologías que se ven incrementadas en el envejecimiento (VanGuilder et al., 2011). Así, la reducción en los niveles de acetilcolina es una de las características más notables en la enfermedad de Alzheimer (Schliebs & Arendt, 2011), y la disminución de la síntesis de dopamina es

la característica típica de la enfermedad de Parkinson (Stoessl, 2001).

La vascularización cerebral, la glía y la matriz extracelular.

No podemos olvidar que según el modelo bio-psico-social del envejecimiento, los cambios que sufre el cerebro durante el envejecimiento están asociados a cambios generales en el organismo en su conjunto. Así, el corazón reduce el gasto cardíaco, es decir, la sístole bombea menos volumen sanguíneo que en etapas anteriores y lo mismo sucede con los intercambios gaseosos en los pulmones que se reducen por disminución de la capacidad de ventilación (Nilsson,

Boutouyrie, & Laurent, 2009). También se produce una sarcopenia generalizada que determina que la masa muscular global se reduzca y sea sustituida por tejido graso (Boirie, 2009). En el cerebro se produce una reducción del volumen ocupado por los vasos sanguíneos y concretamente disminuye la superficie de los capilares que son el lugar de intercambio de gases de la respiración y moléculas para el trofismo neuronal (Fratiglioni, Mangialasche, & Qiu, 2010). La barrera hemato-encefálica (BHE) es el lugar selectivo para el intercambio de nutrientes entre la sangre y el parénquima cerebral y con el envejecimiento los sistemas de transporte molecular que operan a este nivel se ven reducidos con las consecuencias metabólicas que esto tiene para el normal funcionamiento del sistema nervioso (Grammas, Martinez, & Miller, 2011).

Unos de los aspectos menos conocidos es el papel que durante el envejecimiento cerebral juegan las células gliales (Mrak, Griffin, & Graham, 1997). La neuroglia o glía está constituida por un grupo de células que forman parte del tejido nervioso pero que a diferencia de las neuronas que están orientadas, fundamentalmente, a los procesos de neurotransmisión (síntesis, transporte y liberación de neurotransmisores y la consiguiente generación de impulsos nerviosos), las células de la glía actúan de forma fundamental en el mantenimiento de la homeostasis de la matriz extracelular del tejido nervioso (astrocitos), mantenimiento de correcto estado inmune (microglía), formación de mielina en el SNC (oligodendrocitos) y formación y circulación del líquido cefalorraquídeo (células de los plexos coroideos y ependimocitos). Se ha demostrado tanto en animales de experimentación como en humanos que con el envejecimiento se produce una

proliferación de astrocitos (gliosis reactiva) para paliar los efectos de la reducción de las neuronas que van degenerando a lo largo de la vida, de tal forma que aunque el número de neuronas se reduce durante el ciclo vital, el número de células de glía se incrementa como efecto compensatorio (Li et al., 2008). Además en diversas localizaciones del cerebro las células gliales adoptan conformaciones características asociadas al proceso de envejecimiento como ocurre en el hipotálamo que está constituido por neuronas que regulan la actividad endocrina de nuestro organismo (Crespo et al., 1994).

Envejecimiento neuroendocrino

El hipotálamo es el centro regulador e integrador de las funciones endocrinas de nuestro organismo. El hipotálamo está formado por diversas agrupaciones de neuronas que se denominan núcleos hipotalámicos (Brodish, 1968). Cada núcleo hipotalámico está especializado en la síntesis de una neurohormona específica (hormonas de liberación) que al llegar a la hipófisis activa la síntesis y liberación de una hormona hipofisaria concreta (FSH, LH, CRF, etc.). La FSH y la LH son dos hormonas que juegan un papel fundamental en la regulación de la reproducción en los mamíferos en general y de forma muy especial en los humanos por las peculiares características de nuestra reproducción no estacional. La FSH induce la maduración de los folículos ováricos para que un grupo de los folículos que allí se encuentran comiencen a desarrollar las características morfológicas del proceso de maduración que implica el madurar del ovocito (gameto femenino que se unirá al gameto masculino en la fecundación) y la maduración de un conjunto de células asociadas (foliculares) que sintetizan un grupo de hormonas que conocemos con el nombre de estrógenos. Cuando la

maduración del folículo se ha completado por acción de la FSH se produce la liberación de LH que induce la ovulación, es decir, la liberación del ovocito a la cavidad peritoneal para su captación por la trompa de Falopio (Eppig, 2001). Con la ovulación comienza la segunda fase del ciclo ovárico y las células foliculares que quedan en el ovario se transforman morfológica y funcionalmente en las denominadas células de la granulosa que comienzan a sintetizar y liberar progesterona. Pues bien, el envejecimiento cerebral determina que, de forma fisiológica, se produzca la pérdida de capacidad de síntesis de hormonas hipotalámicas, en este caso FSH y LH y se llegue a la menopausia (Swaab, Chung, Kruijver, Hofman, & Hestiantoro, 2003). En este sentido existen numerosos estudios que muestran la correlación entre la duración del ciclo reproductor de una especie y la longevidad de la misma (Gunn et al., 2009). Desde el punto de vista de la psicología y la antropología, la pérdida de capacidad reproductora de las mujeres, las libera del gasto energético que supone el embarazo, la lactancia y cría y les permite reorientar sus actividades sociales. Una de estas es, actualmente, la atención a los nietos. Se ha postulado que el incremento de la longevidad está de alguna manera relacionado con el "efecto abuela" por el cual son las personas mayores las que actúan en los procesos de ayuda a la crianza de menores y esta dedicación determina, de alguna manera, que se incremente la longevidad (Hawkes, 2003).

Neurodegeneración

En la enfermedad de Alzheimer (EA) se produce una disfunción y apoptosis de las neuronas de las áreas corticales entorrinales que progresivamente se extienden al hipocampo y posteriormente en una fase más avanzada se extienden por toda la corteza cerebral (Braak &

Braak, 1992). Este avance puede ser evaluado por medio de técnicas de diagnóstico por imagen cerebral y cuantificado con la ayuda de estudios estereológicos (Fernández-Viadero, González-Mandly, Verduga, Crespo, & Cruz-Orive, 2008). Las lesiones neuropatológicas de la EA son de dos tipos: las que se localizan en el citoplasma neuronal y las que se observan en la matriz extracelular del sistema nervioso. En el citoplasma de la neurona se afectan los neurotúbulos de su citoesqueleto y estos se desestructuran por alteraciones en una proteína que los mantiene estables (proteína tau). Esta alteración determina que en el citoplasma se forme una masa de neurotúbulos y neurofilamentos desagregados que se conoce con el nombre de ovillos neurofibrilares (Mesulam, 1999). En la matriz extracelular de las zonas afectadas en la EA, se produce un depósito de un fragmento proteico insoluble, el beta-amiloide, que es parte de la denominada proteína precursora de amiloide (PPA) componente integral de la membrana neuronal. La PPA, normalmente, es cortada en fragmentos solubles que, o se degradan en la matriz extracelular o se quedan asociados a la membrana neuronal donde cumplen funciones de reconocimiento neural (Ling, Morgan, & Kalsheker, 2003). Cuando la PPA se corta de manera anómala por acción de la enzima gamma-secretasa se forma el beta-amiloide que es un péptido de 42 aminoácidos que no es soluble y se agrega en el espacio extracelular. La progresiva agregación de beta-amiloide y la degeneración neuronal por las lesiones ocasionadas por los ovillos neurofibrilares determinan, como hemos comentado, las manifestaciones morfológicas características de la EA (Swerdlow, 2007).

La particularidad de que en la EA las neuronas más afectadas en este proceso

neurodegenerativo son aquellas que sintetizan y liberan acetilcolina como neurotransmisor ha determinado que los esfuerzos en la terapia de esta dolencia se orienten hacia este tipo de neurotransmisor. Por este motivo los mecanismos terapéuticos para tratar de paliar los efectos cognitivos y motores de esta enfermedad, se orientan a mejorar la actividad colinérgica en las vías nerviosas afectadas (Van Broeck, Van Broeckhoven, & Kumar-Singh, 2007). Dado que la EA cursa con una reducción de la síntesis de acetilcolina, por la degeneración de neuronas colinérgicas, la idea fundamental consiste en impedir que la acetilcolina que se libera al espacio sináptico sea degradada por el enzima acetilcolinesterasa y así pueda actuar durante más tiempo sobre los receptores postsinápticos (Tariot & Federoff, 2003). Los principios activos iniciales, como la tacrina, producían con frecuencia hepatotoxicidad que limitó su empleo, y se sustituyó por otros anticolinesterásicos más modernos y con mejor perfil farmacológico. La segunda aproximación ha consistido en incrementar la síntesis de acetilcolina en las neuronas afectadas o en modular los efectos de otros neurotransmisores implicados en la potenciación a largo plazo (PLP) como el glutamato. Hemos de comentar que el empleo de estos fármacos muestra cierta eficacia en las fases iniciales e intermedias de esta enfermedad, siendo poco útiles para las fases más avanzadas de la enfermedad (estadios funcionales del *Functional Assessment Staging* – FAST 7) (Patel & Grossberg, 2011).

Otro ejemplo se enfermedad neurodegenerativa es la enfermedad de Parkinson (EP) que se caracteriza por la afectación selectiva de un tipo de neuronas que se encuentran localizadas en la llamada sustancia nigra (SN) del mesencéfalo (Heller & Hoffmann, 1975).

Estas neuronas presentan la característica de poseer en su citoplasma unas granulaciones de melanina semejantes a las que dan color a nuestra epidermis y por esta razón la SN es visible en los cortes anatómicos por la coloración marrón-negra que presentan sus neuronas. Las neuronas de la SN sintetizan el neurotransmisor dopamina que es fundamental, entre otras cosas, para mantener el correcto balance cinético de nuestro organismo. Con el envejecimiento la muerte de estas neuronas ocasiona una progresiva reducción de los niveles de dopamina que se liberan en el núcleo estriado que es el lugar del cerebro al cual las neuronas de la SN proyectan sus axones por medio de la vía nigro-estriada (Isidoro et al., 2009). Pues bien, esta progresiva reducción de la síntesis y liberación de dopamina determina las alteraciones cinéticas que forman parte de la EP y que además puede evolucionar en algunas ocasiones a un cuadro clínico de deterioro cognitivo severo que puede finalizar, como la EA, con un síndrome afaso-parazo-agnósico completo.

Envejecimiento y cognición

Una vez que hemos esbozado las características más relevantes asociadas al proceso de envejecimiento cerebral y las observadas en algunas enfermedades neurodegenerativas, que tienen al envejecimiento como causa más determinante, podemos dar un salto para abordar las manifestaciones cognitivas que los cambios neuromorfológicos asociados al envejecimiento acarrear sobre el estado cognitivo. La cognición es el conjunto de actividades que tienen su base en el cerebro y que nos permiten tener constancia de nosotros mismos, de los demás y de nuestro entorno (Frith & Frith, 2008). Recientemente se ha publicado un estudio realizado en una cohorte de funcionarios cuyo resultado

señala que el declive cognitivo comienza a hacerse patente a partir de los 45 años de edad (Singh-Manoux et al., 2011). En este contexto, el envejecimiento puede estar asociado con una pérdida en mayor o menor grado de determinadas capacidades cognitivas. Es importante señalar en este momento que existe una gran heterogeneidad en lo que respecta al envejecimiento cognitivo en humanos y el espectro es muy amplio, oscilando entre personas que mantienen sus capacidades intelectuales muy conservadas a lo largo del envejecimiento y otras en las cuales el deterioro cognitivo se manifiesta de forma temprana y conduce a la demencia. También debemos señalar el hecho de que en patologías como la EA se puede dar la circunstancia que personas con elevadas lesiones neuropatológicas de EA no presentaban deterioro cognitivo manifiesto, mientras que otras personas con pocas lesiones patognomónicas de EA tenían un deterioro cognitivo muy elevado (Reisberg, 2006). Esta falta de correlación entre las lesiones neuropatológicas y las manifestaciones cognitivas nos debe hacer pensar sobre la variabilidad del envejecimiento cognitivo (Gorus, De Raedt, Lambert, Lemper, & Mets, 2008). Estos y otros hallazgos han originado, en la comunidad científica, una reorientación en sus ideas sobre las causas de la EA, desde un modelo clínico-patológico hacia un modelo más clínico-biológico transformando también la terminología empleada en la enfermedad (Dubois et al, 2010).

Probablemente la queja cognitiva más frecuente en las personas mayores es la falta de memoria (Small, Gagnon, & Robinson, 2007). Las alteraciones en el aprendizaje, memoria y su recuperación posterior en forma de evocación, recuerdo o acción tienen su base en el hipocampo (Figura 1). El hipocampo, ya hemos comentado, es la región cerebral que

primero se afecta en los procesos de deterioro cognitivo que pueden conducir a EA o demencia tipo EA (Daulatzai, 2010). Los circuitos sinápticos en el hipocampo implican la llegada de impulsos nerviosos procedentes de áreas entorrinales que a través de la vía perforante sinaptan sobre las neuronas (granos) del giro dentado. Los granos envían fibras nerviosas (fibras musgosas) a las neuronas piramidales de la región CA1 del hipocampo y finalmente estas neuronas piramidales envían los impulsos a la corteza cerebral (circuito de Papez), y otras regiones hipocampales mediante las colaterales de Shaffer. Es decir, el aprendizaje tiene una serie de fases que tras pasar por el hipocampo se almacena en la corteza cerebral, donde tras los estímulos apropiados es recuperado (Parmeggiani, Azzaroni, & Lenzi, 1971). Por este motivo podemos entender el hecho de que las personas afectas de EA no sean capaces de evocar sucesos recientes (memoria a corto plazo –MCP), pues no pueden mandar impulsos a la corteza cerebral por lesión en el hipocampo y por el contrario si pueden recordar sucesos que han acontecido en el pasado remoto por mantener la memoria a largo plazo (MLP). La paulatina progresión de las lesiones neuropatológicas determina que con el paso del tiempo también se lesione la corteza cerebral, se pierda la MLP y se manifieste un estado de demencia.

Reserva cognitiva y envejecimiento

En la actualidad es conocido el hecho de que determinado grupo de personas mayores está poco afectada por los efectos del envejecimiento cerebral (Allen, Bruss, & Damasio, 2005). Este grupo de personas ha sido estudiado desde diversas aproximaciones psico-médicas por medio de test cognitivos, pruebas funcionales, análisis de imagen cerebral, estudios bioquímicos de marcadores de envejecimiento e inclusive necropsias. Los

resultados obtenidos han mostrado que aquellas personas que habían estimulado su cerebro (y su organismo) durante las fases anteriores de infancia, juventud y etapa de adulto, mostraban mejores resultados cognitivos que aquellas personas que no habían tenido la estimulación suficiente (Whitehouse & George, 2009). Se conoce con el nombre de reserva cognitiva a esta capacidad de poseer un suficiente acervo mental que pueda paliar los efectos nocivos del envejecimiento sobre nuestra cognición. Los primeros resultados sobre la acción de la reserva cognitiva se analizaron en el estudio de las monjas (Snowdon, Greiner, & Markesbery, 2000). Se observó que aquellas mujeres que habían alcanzado niveles mayores de escolaridad tenían una menor probabilidad de desarrollar deterioro cognitivo, mientras que aquellas monjas que no habían alcanzado niveles de escolaridad altos, tenían una mayor probabilidad de desarrollar deterioro cognitivo y demencia. Estudios posteriores con poblaciones más amplias han corroborado estos hallazgos (Gollan, Salmon, Montoya, & Galasko, 2011).

En la actualidad podemos correlacionar la reserva cognitiva con la estimulación cerebral. Dicha estimulación conlleva el desarrollo e incremento del número de sinapsis que se establecen entre las neuronas y además mejora diversos aspectos cerebrales que se encuentran en la base del funcionamiento cerebral y por lo tanto de la cognición como son: el incremento del aporte de metabolitos al cerebro, la mejora de la irrigación sanguínea y la vascularización con el asociado incremento de la capacidad de oxigenación cerebral (Murray et al., 2011).

Conclusiones

Resumir en unas pocas líneas los efectos del envejecimiento sobre el cerebro es

materia complicada, pues como hemos expuesto en los apartados anteriores el envejecimiento actúa sobre numerosos procesos en las moléculas, orgánulos, células (neuronas, glía, células vasculares) del sistema nervioso que a su vez es parte de un ser complejo. Diversos meta-análisis han mostrado que la herencia explica como máximo el 25% de la longevidad y el 75% restante lo explica el ambiente. Por este motivo, y dado que sobre la herencia poco podemos hacer (de momento), sugerimos actuar sobre el ambiente procurando tener una alimentación sana y equilibrada, ejercicio físico adecuado a nuestras capacidades pero que permita mantener las funciones cardio-respiratorias en los máximos niveles posibles y proporcionar actividad a nuestro cerebro por medio de estímulos apropiados (lectura, juegos de mente, asistencia a tertulias, estudio, etc.), además de procurar afrontar los avatares de la vida con determinado optimismo. Consideramos que estas actividades nos pueden proporcionar la base por la cual un ambiente apropiado puede influir sobre nuestro genoma (epigenética) para que de esta forma nuestras neuronas sinteticen factores tróficos y de protección que nos ayuden a mantener nuestra cognición en un grado óptimo en la etapa final de nuestro ciclo vital.

Referencias

- Allen, J. S., Bruss, J., & Damasio, H. (2005) The aging brain: The cognitive reserve hypothesis and hominid evolution. *American Journal of Human Biology*, 17, 673-689.
- Alvarez, V. A., & Sabatini, B. L. (2007) Anatomical and physiological plasticity of dendritic spines. *Annual Review of Neuroscience*, 30, 79-97.

- Axelsen, P. H., Komatsu, H., & Murray, I. V. (2011). Oxidative stress and cell membranes in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Physiology (Bethesda)*, 26, 54-69.
- Bliss, T. V., & Lomo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *Journal of Physiology*, 232, 331-356.
- Boirie, Y. (2009). Physiopathological mechanism of sarcopenia. *Journal of Nutrition Health and Aging*, 13, 717-723.
- Braak, H., & Braak, E. (1992). The human entorhinal cortex: Normal morphology and lamina-specific pathology in various diseases. *Neuroscience Research*, 15, 6-31.
- Brodish, A. (1968). Neuro-endocrine relationships. *Progress in Neurology and Psychiatry*, 23, 271-302.
- Büeler, H. (2010). Mitochondrial dynamics, cell death and the pathogenesis of Parkinson's disease. *Apoptosis*, 15, 1336-1353.
- Charchat-Fichman, H., Caramelli, P., Sameshima, K., & Nitrini, R. (2005). Decline of cognitive capacity during aging. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 27, 79-82.
- Crespo, D., Villegas, J., Fernández-Viadero, C., Ovejero, V., Amodia, J., & Verduga, R. (1994). The influence of age on supraoptic nucleus glial cells of the mouse. *Mechanisms of Ageing and Development*, 75, 131-140.
- Crespo, D., Fernández-Viadero, C., & González, C. (1992). The influence of age on supraoptic nucleus neurons of the rat: Morphometric and morphologic changes. *Mechanisms of Ageing and Development*, 62, 223-228.
- Crespo, D., Megias, M., Fernández-Viadero, C., Alonso, L., & Verduga, R. (2006). The neurosecretory system is hypertrophied in senescence-accelerated mice. *Rejuvenation Research*, 9, 297-301.
- Crespo-Santiago, D. (2006). Biogerontología. Santander: *Servicio de Publicaciones de la Universidad de Cantabria*.
- Daulatzai, M. A. (2010). Early stages of pathogenesis in memory impairment during normal senescence and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 20, 355-367.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Cummings, J. L., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., et al. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurology*, 9, 1118-1127.
- Engel, G. L. (1977) The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*, 196, 129-136.
- Engel, G. L. (1980). The clinical application of the biopsychosocial model. *American Journal of Psychiatry*, 137, 535-544.
- Eppig, J. J. (2001) Oocyte control of ovarian follicular development and function in mammals. *Reproduction*, 122, 829-838.
- Everitt, A. V. (1980). Neuroendocrine function and aging. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 129, 233-242.

- Eyler, L. T., Sherzai, A., Kaup, A. R., & Jeste, D. V. (2011). A review of functional brain imaging correlates of successful cognitive aging. *Biological Psychiatry*, *70*, 115-122.
- Fernández-Viadero, C., González-Mandly, A., Verduga, R., Crespo, D., & Cruz-Orive, L. M. (2008). Stereology as a tool to estimate brain volume and cortical atrophy in elders with dementia. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, *43*, 32-43.
- Fjell, A. M., & Walhovd, K. B. (2010). Structural brain changes in aging: Courses, causes and cognitive consequences. *Reviews in Neurosciences*, *21*, 187-221.
- Fratiglioni, L., Mangialasche, F., & Qiu, C. (2010) Brain aging: Lessons from community studies. *Nutrition Reviews*, *68*(Suppl. 2), S119-127.
- Frick, K. M., & Benoit, J. D. (2010). Use it or lose it: environmental enrichment as a means to promote successful cognitive aging. *Scientific World Journal*, *10*, 1129-1141.
- Frith, C. D., & Frith, U. (2008). Implicit and explicit processes in social cognition. *Neuron*, *60*, 503-510.
- Gollan, T. H., Salmon, D. P., Montoya, R. I., & Galasko, D. R. (2011). Degree of bilingualism predicts age of diagnosis of Alzheimer's disease in low-education but not in highly educated Hispanics. *Neuropsychologia*, *49*, 3826-3830.
- Gorus, E., De Raedt, R., Lambert, M., Lemper, J. C., & Mets, T. (2008). Reaction times and performance variability in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *21*, 204-218.
- Grammas, P., Martinez, J., & Miller, B. (2011). Cerebral microvascular endothelium and the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, *13*, e19.
- Gunn, D. A., Rexbye, H., Griffiths, C. E., Murray, P. G., Fereday, A., Catt, S. D., et al. (2009). Why some women look young for their age. *PLoS One*, *4*, e8021.
- Harman, D. (1956). Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. *Journal of Gerontology*, *11*, 298-300.
- Harris, K. M., Fiala, J. C., & Ostroff, L. (2003). Structural changes at dendritic spine synapses during long-term potentiation. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B Biological Sciences*, *358*, 745-748.
- Hawkes, K. (2003). Grandmothers and the evolution of human longevity. *American Journal of Human Biology*, *15*, 380-400.
- Heller, A., & Hoffmann, P. C. (1975). Neuronal control of neurochemical processes in the basal ganglia. *UCLA Forum in Medical Sciences*, *18*, 205-217.
- Isaac, J. T., Ashby, M. C., & McBain, C. J. (2007). The role of the GluR2 subunit in AMPA receptor function and synaptic plasticity. *Neuron*, *54*, 859-871.
- Isidoro, C., Biagioni, F., Giorgi, F. S., Fulceri, F., Paparelli, A., & Fornai, F. (2009). The role of autophagy on the survival of dopamine neurons. *Current Topics in Medical Chemistry*, *9*, 869-879.
- Kirkwood, T. B., & Shanley, D. P. (2010). The connections between general and reproductive senescence and the evolutionary basis of menopause. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1204*, 21-29.

- Li, L., Lundkvist, A., Andersson, D., Wilhelmsson, U., Nagai, N., Pardo, A. C., et al. (2008). Protective role of reactive astrocytes in brain ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, *28*, 468-481.
- Ling, Y., Morgan, K., & Kalsheker, N. (2003). Amyloid precursor protein (APP) and the biology of proteolytic processing: Relevance to Alzheimer's disease. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, *35*, 1505-1535.
- Lu, T., & Finkel, T. (2008). Free radicals and senescence. *Experimental Cell Research*, *314*, 1918-1922.
- Masliah, E., Mallory, M., Hansen, L., DeTeresa, R., & Terry, R. (1993). Quantitative synaptic alterations in the human neocortex during normal aging. *Neurology*, *43*, 192-197.
- Mattson, M. P. (2008). Glutamate and neurotrophic factors in neuronal plasticity and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1144*, 97-112.
- Mrak, R. E., Griffin, S. T., & Graham, D. I. (1997). Aging-associated changes in human brain. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *56*, 1269-1275.
- Mesulam, M. M. (1999). Neuroplasticity failure in Alzheimer's disease: Bridging the gap between plaques and tangles. *Neuron*, *24*, 521-529.
- Murray, A. D., Staff, R. T., McNeil, C. J., Salarirad, S., Ahearn, T. S., Mustafa, N., & Whalley, L. J. (2011). The balance between cognitive reserve and brain imaging biomarkers of cerebrovascular and Alzheimer's diseases. *Brain*, *134*, 3684-3693.
- Nilsson, P. M., Boutouyrie, P., & Laurent, S. (2009). Vascular aging: A tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention. *Hypertension*, *54*, 3-10.
- Omran, A. R. (1983). The epidemiologic transition theory. A preliminary update. *Journal of Tropical Pediatrics*, *29*, 305-316.
- Parmeggiani, P. L., Azzaroni, A., & Lenzi, P. (1971). On the functional significance of the circuit of Papez. *Brain Research*, *30*, 357-374.
- Patel, L., & Grossberg, G.T. (2011). Combination therapy for Alzheimer's disease. *Drugs Aging*, *28*, 539-546.
- Pickett-Heaps, J. D., Tippit, D. H., & Porter, K. R. (1982). Rethinking mitosis. *Cell*, *29*, 729-744.
- Porta, E. A. (2002). Pigments in aging: an overview. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *959*, 57-65.
- Raha, S., & Robinson, B. H. (2001). Mitochondria, oxygen free radicals, and apoptosis. *American Journal of Medical Genetics*, *106*, 62-70.
- Rao, M. S., & Mattson, M. P. (2001). Stem cells and aging: Expanding the possibilities. *Mechanisms of Ageing Development*, *122*, 713-734.
- Reisberg, B. (2006). Diagnostic criteria in dementia: A comparison of current criteria, research challenges, and implications for DSM-V. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *19*, 137-146.
- Sander, M., Bergersen, L. H., & Storm-Mathisen, J. (2009). Molecular approaches to understanding neural network plasticity and memory: The Kavli

Prize Inaugural Symposium on Neuroscience. *Neuroscience*, 163, 965-976.

Schliebs, R., & Arendt, T. (2011). The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. *Behavioural Brain Research*, 221, 555-563.

Singh-Manoux, A., Kivimaki, M., Glymour, M. M., Elbaz, A., Berr C, Ebmeier KP, Ferrie JE, Dugravot A. (2011) Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. *British Medical Journal*. 5,344-355.

Small, B. J., Gagnon, E., & Robinson, B. (2007). Early identification of cognitive deficits: Preclinical Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Geriatrics*, 62, 19-23.

Snowdon, D. A., Greiner, L. H., & Markesbery, W. R. (2000). Linguistic ability in early life and the neuropathology of Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. Findings from the Nun Study. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 903, 34-38.

Sohal, R. S., & Orr, W. C. (2011). The redox stress hypothesis of aging. *Free Radical Biology & Medicine*, 15, 564-587.

Stoessl, A. J. (2001). Assessing the integrity of the dopamine system in Parkinson's disease: How best to do it? *Movement Disorders*, 16, 804-806.

Swaab, D. F., Chung, W. C., Kruijver, F. P., Hofman, M. A., & Hestiantoro, A. (2003). Sex differences in the hypothalamus in the different stages of human life. *Neurobiology of Aging*, 24(Suppl. 1), S1-16.

Swerdlow, R. H. (2007). Is aging part of Alzheimer's disease, or is Alzheimer's disease part of aging? *Neurobiology of Aging*, 28, 1465-1480.

Tariot, P. N., & Federoff, H. J. (2003). Current treatment for Alzheimer disease and future prospects. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 17(Suppl. 4), S105-113.

Tinetti, M. E. (2010). Making prevention recommendations relevant for an aging population. *Annals of Internal Medicine*, 153, 843-844.

Van Broeck, B., Van Broeckhoven, C., & Kumar-Singh, S. (2007). Current insights into molecular mechanisms of Alzheimer disease and their implications for therapeutic approaches. *Neurodegenerative Diseases*, 4, 349-365.

Vanegas, J. A. (2003). Road map and principles for built environment sustainability. *Environmental Science & Technology*, 37, 5363-5372.

VanGuilder, H. D., Farley, J. A., Yan, H., Van Kirk, C. A., Mitschelen, M., Sonntag, W. E., & Freeman, W. M. (2011). Hippocampal dysregulation of synaptic plasticity-associated proteins with age-related cognitive decline. *Neurobiology of Disease*, 43, 201-212.

Weinert, B. T., & Timiras, P. S. (2003). Invited review: Theories of aging. *Journal of Applied Physiology*, 95, 1706-1716.

Whitehouse, P. J., & George, D. (2009). Banking on stories for healthier cognitive ageing. *Lancet*, 373, 1166-1167.