

R Reorganización de las Funciones Cerebrales en el Envejecimiento Normal

María Beatriz Jurado & Mónica Rosselli

Departamento de Psicología, Florida Atlantic University. Davie, Florida, EEUU.

Correspondencia: Dra. Mónica Rosselli. Department of Psychology, Florida Atlantic University, 3200 College Avenue, Davie, FL 33314. Correo electrónico: mrossell@fau.edu

Resumen

El envejecimiento normal va acompañado de una serie de cambios cerebrales anatómicos y fisiológicos. Se ha demostrado que algunos de estos cambios tienen consecuencias directas sobre el funcionamiento cognitivo del adulto mayor. Investigaciones recientes apuntan a que los sistemas cerebrales y cognitivos en el envejecimiento son más dinámicos y plásticos de lo que se pensaba anteriormente. Específicamente, los estudios que utilizan las técnicas de neuroimagen sugieren que el cerebro del adulto mayor presenta una reorganización continua de sus funciones con el objetivo de apoyar a un sistema cognitivo deficiente. Esta reorganización que se observa en estudios de neuroimagen funcional como cambios en la distribución espacial de los patrones de actividad cerebral durante el desempeño de tareas cognitivas, se correlacionan con un desempeño más eficiente en dichas tareas. Dos patrones principales de activación cerebral se han identificado en adultos mayores al compararse con adultos jóvenes: (1) activación prefrontal bilateral durante tareas que son normalmente lateralizadas en los adultos jóvenes, y (2) reducción de la actividad occipitotemporal acompañada de un incremento en la activación de áreas frontales. En este artículo se describen estos dos patrones de activación y se presentan las teorías explicativas de las mismas.

Palabras clave: Asimetría cerebral, envejecimiento, neuroplasticidad, adultos mayores, reorganización cerebral.

The Reorganization of Cerebral Functions in Normal Aging

Summary

Aging is associated with anatomical and physiological brain changes. It has been demonstrated that some of these changes have direct consequences over the cognitive functioning of the older adult. Recent research shows that cognitive and brain mechanism during aging are dynamic and more plastic than it was initially thought. Specifically, neuroimaging studies have shown that there is a continuous brain reorganization of cognitive functioning during aging with the aim of supporting deficits in cognition. This brain reorganization is observed in neuroimaging studies as changes in the spatial distribution of brain activation during cognitive tasks and they are positively correlated with more efficient performance on these tasks. Two cognitive patterns have been described in elderly adults compared to younger counterparts: 1) bilateral activation of the prefrontal cortex during tasks that normally activates one hemisphere in younger adults and 2) reduction in the activation of the occipitotemporal cortex with and simultaneous increase in the activation of the frontal lobes. This article describes these two patterns of activation and provides theoretical explanations for each of them.

Key words: Brain asymmetry, aging, neuroplasticity, aging adults, brain reorganization.

Introducción

El envejecimiento normal va acompañado de una serie de cambios cerebrales anatómicos y fisiológicos que incluyen la

reducción selectiva del volumen de áreas cerebrales, cambios en la microestructura de la sustancia blanca, incremento del volumen del sistema ventricular, y una reducción de concentración de marcadores dopaminérgicos (Fazekas et al., 2005; Kaasinen et al., 2000; Raz & Rodrigue, 2006; Raz, Rodriguem & Acker, 2003; Raz, Rodrigue, Kennedy, Head, Gunning-Dixon, & Acker, 2003; Raz et al., 2003). Se ha demostrado que algunos de estos cambios tienen consecuencias directas sobre el funcionamiento cognitivo del adulto mayor (Raz & Rodrigue; Rodrigue & Raz, 2004). Entre los principales cambios cognitivos asociados a la edad se encuentran una disminución de la velocidad de procesamiento (Salthouse, 1996), una disminución en la capacidad de memoria operativa también conocida como memoria de trabajo (Craik, Morris, & Glick, 1990) así como el deterioro de los mecanismos de inhibición (Hasher & Zacks, 1988), entre otros (ver en este volumen Ardila, 2012).

Una cantidad considerable de investigaciones recientes apuntan a que los sistemas cerebrales y cognitivos en el envejecimiento son más dinámicos y plásticos de lo que se pensaba anteriormente. Específicamente, los estudios que utilizan las técnicas de neuroimagen sugieren que el cerebro del adulto mayor responde a los cambios anatómicos y fisiológicos que lo caracterizan mediante una reorganización continua de sus funciones con el objetivo de apoyar a un sistema cognitivo deficiente. Esta reorganización se observa en estudios de neuroimagen funcional como cambios en la distribución espacial de los patrones de actividad cerebral durante el desempeño de tareas cognitivas. Dos patrones principales de activación cerebral se han identificado en el envejecimiento. Es así como, al

compararse con adultos jóvenes, los adultos mayores demuestran (1) activación prefrontal bilateral durante tareas que son normalmente lateralizadas en los adultos jóvenes, y (2) reducción de la actividad occipitotemporal acompañada de un incremento en la activación de áreas frontales. Estos cambios funcionales se unifican en los modelos de reducción de asimetría hemisférica en el envejecimiento, o HAROLD (*Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults*; Cabeza, 2002) y en el de cambio de la activación posterior a la anterior, o PASA (*Posterior Anterior Shift in Aging*; Davis, Dennis, Daselaar, Fleck, & Cabeza, 2008).

· ***Reducción de la asimetría hemisférica en adultos mayores***

Es indiscutible que los hemisferios cerebrales son anatómicamente y funcionalmente asimétricos. A simple vista, se observan asimetrías anatómicas en los extremos anteriores y posteriores de los hemisferios cerebrales: la zona occipital izquierda tiende a extenderse más posteriormente y es más ancha que la derecha mientras que en la región frontal, el hemisferio derecho se extiende más anteriormente y es más ancho que el izquierdo. Estudios de imagen por resonancia magnética estructural (RM) han confirmado diferencias anatómicas en áreas como el *planum temporale*, la *pars triangularis*, el giro de Heschl, la cisura de Silvio y el globo pálido (Pujol et al., 2002; Raz et al., 1997; Steinmetz & Galaburda, 1992; Watkins et al., 2001). Se han documentado también diferencias interhemisféricas en la distribución celular y arborización dendrítica (Galuske, Schlote, Bratzke, & Singer, 2000; Scheibel et al., 1985), y la distribución de receptores para varios neurotransmisores (Larisch et al., 1998; Wolff, Hruska, Nguyen, & Dohanich,

2008). Estas asimetrías estructurales y bioquímicas se acompañan de diferencias funcionales entre los dos hemisferios cerebrales. Varias dicotomías se han propuesto para explicar la lateralización de los procesos cognitivos en el hemisferio izquierdo y derecho y entre éstas tenemos la dicotomía del procesamiento verbal vs. espacial (Gazzaniga, 1970), local vs. global (Navon & Norman, 1983), serial vs. paralelo (Cohen, 1973), analítico vs. holístico (Bradshaw & Nettleton, 1983), del procesamiento de relaciones espaciales coordinadas vs. categóricas (Kosslyn, Chabris, Marsolek, & Koenig, 1992) y más recientemente la distinción producción vs. monitoreo (Cabeza, Locantore, & Anderson, 2003).

Dado que la edad avanzada está asociada a importantes cambios cerebrales anatómicos y funcionales es razonable pensar que estos cambios pudieran afectar de alguna manera la asimetría y especialización hemisférica. De hecho, inicialmente se propuso que el envejecimiento cognitivo influye de manera más destacada sobre las funciones atribuidas al hemisferio derecho que sobre aquellas asociadas al hemisferio izquierdo (Dolcos, Rice, & Cabeza, 2002). Las primeras Investigaciones sobre los cambios cognitivos relacionados al envejecimiento propusieron una vulnerabilidad selectiva del funcionamiento del hemisferio derecho a los efectos de la edad. Esta conclusión se basó, en gran parte, en la observación de que los adultos mayores obtenían un rendimiento mucho más pobre en las subpruebas no-verbales (Ardila & Rosselli, 1989) incluyendo en baterías psicométricas como la Escala de Inteligencia de Wechsler y la Batería Halstead-Reitan que en las subpruebas verbales (Goldstein & Shelly, 1981), mientras que los adultos jóvenes no

exhibían tales diferencias. Adicionalmente, Klisz (1978) propuso que el desempeño de los adultos mayores en una batería neuropsicológica diseñada para el diagnóstico de la lateralización de lesiones cerebrales se asemejaba a aquel de los pacientes con daño cerebral del hemisferio derecho. Estos estudios, sin embargo, no tomaron en consideración variables como el grado en el que las tareas verbales y no-verbales dependen de la recuperación de información adquirida anteriormente (en el caso de las tareas no-verbales, por ejemplo, estas generalmente se miden mediante tareas novedosas que no requieren acceso al conocimiento previo; Meudell & Greenhalgh, 1987), la complejidad de la tarea y diferencias en el tipo de respuesta y demandas atencionales de las tareas verbales versus las no-verbales (Daselaar & Cabeza, 2005). Investigaciones que utilizaron tareas de escucha dicótica y memoria verbal y espacial (Clark & Knowles, 1973; Park et al., 2002; Schear & Nebes, 1980) no encontraron evidencia de una vulnerabilidad especial del hemisferio derecho a los efectos de la edad avanzada.

Actualmente, existe evidencia para apoyar una hipótesis alterna sobre el efecto de la edad sobre la asimetría cerebral funcional. El modelo HAROLD, propuesto por Cabeza (2002) en base a hallazgos de estudios de neuroimagen funcional, electrofisiológica y conductual, plantea que el envejecimiento está asociado a una reducción de la asimetría funcional, en especial de aquellas funciones mediadas por la corteza prefrontal. Específicamente, tareas que son altamente lateralizadas en adultos jóvenes, presentan una activación bilateral en la senectud. En las secciones que siguen a continuación se revisa la evidencia que apoya este modelo proveniente de estudios

de neuroimagen funcional en varios dominios cognitivos.

· *Memoria Episódica: codificación y recuperación*

La memoria episódica se refiere a la codificación y recuperación de datos autobiográficos que pueden ser evocados de forma explícita y corresponde a una de las funciones cognitivas más afectadas por la edad (Dennis & Cabeza, 2008). La memoria episódica está generalmente asociada al funcionamiento de la corteza prefrontal la cual exhibe un patrón asimétrico de activación durante la codificación y la recuperación de información, tanto verbal como no-verbal: la codificación de esta información está asociada a una activación prefrontal izquierda, mientras que la recuperación de la misma está asociada a la actividad prefrontal derecha; este modelo de activación se ha denominado HERA (*Hemispheric Encoding/Retrieval Asymmetry*) en la literatura de neuroimagen funcional (Nyberg, Cabeza, & Tulving, 1996; Tulving, Kapur, Craik, Moscovitch, & Houle, 1994). Mientras que esta asimetría de la codificación/recuperación se ha demostrado en una gran variedad de estudios de neuroimagen funcional con participantes jóvenes, los adultos mayores no lo exhiben.

Grady, McIntosh, Raja, Beig, & Craik (1999) compararon la activación entre un grupo de adultos jóvenes y uno de adultos mayores durante distintas tareas de codificación de memoria episódica (palabras vs. dibujos, codificación incidental vs. intencional). Encontraron que los adultos jóvenes exhibían una mayor activación prefrontal izquierda para la codificación de palabras que para dibujos; la activación era también mayor en el lado izquierdo durante la codificación incidental que para la

intencional, que requería de un procesamiento más profundo de los estímulos. Los adultos mayores, en cambio, no demostraron el patrón HERA esperado para tareas de codificación. Cabeza y colaboradores (1997) investigaron los efectos de la edad sobre tareas de codificación y recuperación de datos de memoria episódica. Mientras que los adultos jóvenes evidenciaron el patrón esperado de lateralización de las funciones de codificación y recuperación, los adultos mayores demostraron poca actividad prefrontal durante una tarea de codificación de pares asociados, junto a actividad bilateral prefrontal durante la tarea de recuperación de pares. Hallazgos similares fueron descritos por Bäckman y colaboradores (1997) administrando una tarea de recobro de palabras utilizando la raíz de la palabra como clave (“evocación con la raíz como clave”), mientras que Madden y colaboradores (1999) demostraron que esta reducción de la asimetría funcional no se limita a tareas de recuperación de información sino también se registra en tareas de reconocimiento. Grady, Bernstein, Beig, y Siegenthaler (2002), por otro lado, confirmaron que este fenómeno no es exclusivo para material verbal al encontrar el mismo patrón de activación bilateral en adultos mayores durante una tarea de reconocimiento de rostros.

La reducción en la asimetría hemisférica también se ha evidenciado en tareas de codificación. Stebbins et al (2002) examinaron la actividad prefrontal de jóvenes y viejos durante una tarea de codificación incidental profunda (discriminación entre palabras concretas y abstractas) y de codificación superficial (discriminación entre palabras escritas en letras mayúsculas y minúsculas). Mientras

los adultos jóvenes exhibieron un patrón de activación de la corteza prefrontal izquierda dos veces mayor que la derecha, este patrón de activación no se demostró en los adultos mayores quienes exhibieron un decremento, en comparación con los jóvenes, en la activación prefrontal izquierda, sin cambios en la actividad prefrontal derecha. Este patrón bilateral de activación también fue demostrado por Logan y Buckner (2001) tanto durante tareas de aprendizaje intencional como en tareas de aprendizaje incidental. Ya que, por lo general, durante las tareas de codificación los adultos mayores recuerdan menos del material aprendido que los adultos jóvenes, Morcom, Good, Frackowiak, y Rugg (2003) investigaron los patrones de actividad cerebral durante la codificación del material que sería posteriormente reconocido correctamente por un grupo de adultos mayores. Este grupo de investigadores encontró que el patrón esperado de actividad prefrontal izquierda durante la codificación del material en adultos jóvenes junto con actividad prefrontal bilateral en el grupo de adultos seniles era evidente únicamente durante la codificación de palabras que serían posteriormente recordadas. De igual manera, estudios que han clasificado al grupo de adultos mayores según su desempeño en pruebas de memoria (Daselaar, Veltman, Rombouts, Raijmakers, & Jonker, 2003; Rosen et al., 2002) han encontrado que el patrón HAROLD solo se exhibe en el grupo de adultos que tienen un buen rendimiento en las pruebas. Tanto los resultados de Stebbins et al (2002) como los de Morcom et al, son evidencia contraria a lo propuesto en la hipótesis de la vulnerabilidad especial del hemisferio derecho al envejecimiento: mientras que esta hipótesis predice un

incremento en la asimetría hemisférica (la activación izquierda observada en la juventud debería aumentar en la senectud debido a un deficiente hemisferio derecho) el modelo HAROLD evidencia un decremento de esta asimetría.

Existe evidencia que los patrones de actividad bilateral asociados a la edad no son exclusivos de las áreas frontales. Bäckman y colegas (1997) observaron en adultos mayores activación bilateral de áreas mediales del lóbulo temporal durante una tarea de recuerdo de palabras, mientras que Maguire y Frith (2003) obtuvieron un hallazgo similar durante una tarea de memoria autobiográfica. Por otro lado, un estudio reciente (Wang, Kruggel, & Rugg, 2009) demostró que al compararse un grupo de adultos seniles-jóvenes (edades entre 64 y 77 años) y otro de ancianos-viejos (edades entre 84 y 96 años) durante una prueba de reconocimiento, no había en el grupo más viejo una activación más extensa de áreas cerebrales a pesar de que el desempeño de este grupo era significativamente más bajo que el del grupo más joven. Los autores interpretan estos resultados como evidencia de un *plateau* o meseta en la capacidad compensatoria del cerebro; pasada cierta edad, ya no hay más recursos neurales que el cerebro pueda utilizar para compensar un funcionamiento deficiente.

· *Memoria Operativa*

La memoria operativa involucra un grupo de operaciones cognitivas que incluyen el mantenimiento de la información durante un periodo de tiempo y la manipulación “en línea” de la información (Dennis & Cabeza, 2008). Entre los primeros estudios que investigaron las diferencias asociadas a la edad en la activación de áreas mediadoras de la memoria operativa está el de Reuter-

Lorenz y colaboradores (2000). Este grupo utilizó la tomografía por emisión de positrones (PET) para investigar diferencias en la lateralización de la activación cerebral entre adultos jóvenes y adultos mayores durante pruebas de memoria operativa verbal y espacial. En la ejecución de una tarea de memoria operativa verbal (recordar letras presentadas) el grupo de adultos jóvenes presentó activación de la corteza prefrontal izquierda mientras que la activación fue derecha durante la prueba de memoria operativa espacial (recordar la ubicación de estímulos). El grupo de adultos mayores, en cambio, presentó un patrón de activación prefrontal bilateral para las dos tareas, patrón consistente con el modelo HAROLD.

Hallazgos similares se han reportado utilizando el paradigma *n-back*. Dixit, Gerton, Dohn, Meyer-Lindenberg, & Berman, (2000) encontraron un patrón de activación prefrontal más derecha que izquierda en un grupo de participantes jóvenes y un patrón bilateral en el grupo de adultos mayores. Este estudio incluyó un grupo de adultos mayores con una edad promedio alrededor de los 50 años demostrando que la reducción de la asimetría comienza a exhibirse antes de la senectud y se vuelve más pronunciada con la edad avanzada (Logan, Sanders, Snyder, Morris, & Bucker, 2002; Nielson Langenecker, & Garavan, 2002). Patrones de activación consistentes con el modelo HAROLD han sido descritos en tareas verbales simples de mantenimiento de palabras en memoria operativa (Cabeza et al., 2004) como es el caso de la manipulación de la información en la tarea de amplitud de dígitos en orden inverso (Sun et al., 2005), así como en tareas de secuenciación de estímulos alfa-numéricos (Emery, Heaven, Paxton, & Braver, 2008),

memoria operativa espacial para rostros (Grady et al., 1998), objetos (Mitchell, Johnson, Raye, & D'Esposito, 2000) y escenas complejas (Park et al., 2003).

· *Funciones Ejecutivas*

Las funciones ejecutivas se evalúan frecuentemente mediante tareas de inhibición basadas en el paradigma "ir/no ir" (*go/no-go*) donde los participantes deben responder a ciertos estímulos (ensayos *go*) y a otros no (*no-go*). El patrón de activación HAROLD también se ha evidenciado en este tipo de tareas de inhibición mediadas por una red cerebral que incluye áreas parietales y prefrontales del hemisferio derecho (Garavan, Ross, & Stein, 1999). Mientras que los adultos jóvenes presentan activación principalmente derecha durante una tarea de control inhibitorio, los adultos mayores exhibieron un patrón bilateral de activación que incluía áreas de la corteza parietal y prefrontal, derecha e izquierda (Nielson et al., 2000, 2004).

La corteza prefrontal no es la única donde se observa activación bilateral asociada a la edad avanzada durante pruebas de control inhibitorio. Un estudio reciente (Huang, Polk, Goh, & Park, 2012) investigó actividad del lóbulo parietal durante la ejecución de tareas Stroop con estímulos numéricos. Durante la tarea de comparación de magnitud, los participantes debían decidir cuál de dos números presentados era mayor ignorando el tamaño físico del número; durante la tarea de comparación física, los participantes debían decidir cuál de los dos números era físicamente más grande ignorando su magnitud. Los investigadores encontraron que los jóvenes activaban áreas parietales derechas durante la tarea de comparación de magnitud y áreas parietales izquierdas durante la tarea de comparación física.

Consistente con el patrón HAROLD, los adultos mayores presentaron actividad parietal bilateral para las dos tareas.

· *Percepción y función motora*

Los procesos cognitivos simples también se ven alterados durante el envejecimiento. Grady y colaboradores (1994) demostraron que, mientras un grupo de jóvenes activaban áreas de la corteza prefrontal derecha durante una tarea de emparejamiento de rostros, los adultos mayores exhibían un patrón bilateral de activación. Estos resultados fueron replicados más adelante por Grady, McIntosh, Horwitz, & Rapoport (2000) tanto para rostros normales como para rostros de imagen degradada. Un estudio de neuroimagen funcional durante una prueba de golpeteo u oscilación digital (*finger tapping*) reveló que mientras que los jóvenes activaban áreas prefrontales izquierdas durante el golpeteo con el índice de la mano derecha, los adultos mayores activaban áreas derechas adicionales (Calautti, Serrati, & Baron, 2001). Tareas simples de tiempo de reacción han demostrado, igualmente, una reducción asociada a la edad en la asimetría hemisférica de la corteza motora (Hutchinson et al., 2002; Matthey et al., 2006). De igual manera, se ha descrito un declive asociado a la edad en el rendimiento de la mano derecha en sujetos diestros (un incremento en la ambidexteridad) asociado a un uso más balanceado de las dos manos durante tareas motoras (Kalisch, Wilimzig, Kleibel, Tegenthoff, & Dinse, 2006).

· *Reorganización posterior-anterior en el envejecimiento*

Un segundo patrón de actividad neuronal frecuentemente descrito en la literatura es

el decremento en la actividad occipitotemporal en el envejecimiento asociado a un incremento en la activación de zonas prefrontales. Este patrón de activación fue observado inicialmente mediante tareas de procesamiento visual y fue denominado como PASA, o cambio posterior-anterior en el envejecimiento.

Grady y colaboradores (1994) fueron los primeros en reportar el patrón PASA mediante un estudio de PET el cual investigó diferencias relacionadas a la edad en la percepción de caras y en la ubicación de objetos. Para ambos tipos de estímulos, los adultos mayores mostraron una menor activación de áreas occipitotemporales asociado a un incremento en la actividad prefrontal. El grupo de investigadores interpretó estos resultados como una estrategia para compensar los déficits del procesamiento sensorial en los adultos mayores. Hallazgos similares fueron reportados por Levine y colaboradores (2000) utilizando estímulos visuales abstractos y por Lidaka y colaboradores (2002) con tareas de procesamiento de caras con expresiones emocionales.

Patrones de activación consistentes con el modelo PASA han sido encontrados también en estudios de atención visual. Madden y colaboradores (1997) compararon el desempeño de adultos jóvenes y mayores en una prueba de atención selectiva y atención dividida. Durante la prueba de atención selectiva no se evidenciaron mayores diferencias entre los grupos en cuanto a su rendimiento en la prueba o en los patrones de activación utilizando tomografía por emisión de positrones (PET); al incrementar las demandas atenciones durante la prueba de atención dividida, los adultos jóvenes demostraron un incremento de la actividad

occipitotemporal mientras que los adultos mayores demostraron un incremento en la actividad prefrontal. Cabeza y colaboradores (2004) encontraron resultados similares mediante pruebas de atención visual y revelaron patrones de activación PASA en tareas de memoria operativa y y en tareas de recuperación de memoria episódica.

Varios estudios de memoria episódica, tanto la codificación como la recuperación, han evidenciado patrones similares de activación en adultos mayores (Anderson et al., 2000; Cabeza et al., 1997; Dennis, daselaar, & Cabeza, 2006; Grady et al., 2002; Madden et al., 1999; Morcom et al., 2003). En una tarea de codificación de escenas, Gutchess y colaboradores (2005) encontraron que, mientras que no existieron diferencias entre los dos grupos a nivel de su habilidad para recordar escenas, los adultos mayores presentaron una menor activación en áreas parahipocámpicas derechas e izquierdas asociada a un incremento de la actividad de la corteza frontal media. Más aún, los adultos que exhibían poca actividad parahipocámpica eran los que más activación frontal presentaban.

Una de las críticas al modelo PASA es que éste simplemente podría reflejar diferencias en la dificultad de la tarea. Es decir, es posible que una mayor activación prefrontal sea producto de un incremento en la complejidad de la tarea sin ningún efecto intermediario de la edad. De hecho, en estudios con adultos jóvenes se ha encontrado que la activación prefrontal tiende a incrementar con la dificultad de la tarea cognitiva (Rypma & D'Esposito, 2000). Davis y colaboradores (2008) investigaron la validez el modelo PASA mediante una tarea de recuperación de

memoria episódica y una tarea de procesamiento visual; previamente se había determinado que ambas tareas dependían de una red de regiones cerebrales que incluye los lóbulos temporales mediales, la corteza prefrontal, y las cortezas parietales posteriores y occipitales. Dos grupos de participantes, uno de adultos jóvenes y otro de adultos mayores debían determinar inicialmente si un grupo de letras constituían o no una palabra real. Posteriormente, debían determinar si las palabras presentadas habían sido o no presentadas antes. Para la tarea de procesamiento visual, los participantes debían decidir cuál de dos rectángulos tenía una superficie más grande. Ambas tareas fueron manipuladas en cuanto a su nivel de dificultad. Para el análisis de los resultados, los investigadores formaron pares de sujetos jóvenes y veteranos en base a su desempeño en las pruebas (número de aciertos) para eliminar grandes diferencias en el desempeño de los dos grupos. Davis y colegas confirmaron la validez del modelo PASA al encontrar el patrón esperado de reducción de actividad occipital asociado a un incremento de la actividad prefrontal en los adultos mayores, aún en condiciones en donde las diferencias en la dificultad de la tarea habían sido prácticamente eliminadas entre los dos grupos. El segundo hallazgo importante de este estudio consistió en encontrar una correlación positiva entre la extensión de la activación prefrontal y la calidad del desempeño en las diversas tareas, así como una correlación negativa entre la activación prefrontal y la occipital.

• *Teorías sobre la reorganización hemisférica durante el envejecimiento*

En años recientes se ha tratado de investigar si la reorganización funcional cerebral que acompaña al envejecimiento

tiene una función determinada o si es simplemente un producto del envejecimiento cerebral sin ningún propósito específico. Tres teorías principales se han propuesto para explicar los cambios en activación cerebral asociados a la edad avanzada y éstas se revisan a continuación.

1. Pérdida del aislamiento hemisférico:
Teoría de la de-diferenciación

La teoría de la de-diferenciación asume que los cambios en los patrones de activación cerebral asociados con la edad son un simple producto del envejecimiento cerebral. La lateralización de las funciones cognitivas refleja, desde este punto de vista, un mecanismo de aislamiento de los hemisferios cerebrales cuyo objetivo es reducir la inter comunicación entre los hemisferios, la cual puede ser perjudicial para el rendimiento cognitivo. La activación bilateral, entonces, refleja un fracaso en este mecanismo aislante, un fallo en la capacidad para mantener la actividad neuronal confinada a un sólo hemisferio.

Esta teoría propone que la de-diferenciación en el envejecimiento es la contraparte del proceso de diferenciación que se observa en el desarrollo infantil: mientras que en la niñez una habilidad cognitiva general se va diferenciando en distintas habilidades cognitivas específicas, en el envejecimiento se revierte este proceso y varias habilidades cognitivas llegan a depender de procesos cognitivos similares (Balinsky, 1941; Baltes & Lindenberger, 1997). La hipótesis de la de-diferenciación está basada en la observación de que la correlación entre diversas habilidades cognitivas tiende a incrementar con la edad avanzada. Baltes y Lindenberger, por ejemplo, encontraron que la correlación media entre 5 funciones

cognitivas estudiadas incrementaba de .31 en un grupo de jóvenes adultos a .71 en un grupo de adultos mayores. Lindenberger y Baltes (1994) demostraron también que las habilidades de procesamiento visual y auditivo de un grupo de adultos mayores predecían de manera importante el desempeño en una serie de tareas cognitivas; más adelante demostraron que no había relación entre el funcionamiento sensorial y las habilidades cognitivas en un grupo de adultos jóvenes (Baltes y Lindenberger). Estos resultados indican que variables que son independientes durante la juventud llegan a interrelacionarse en la senectud.

Evidencia para esta teoría viene también de un estudio de neuroimagen funcional que demostró, mediante una tarea de procesamiento global y local, que los niños pueden exhibir patrones de actividad cerebral bilateral similar a la de los adultos mayores (Moses et al., 2002). Un grupo de niños entre 12 y 14 años fue clasificado según su tiempo de reacción y se observó que, mientras que el grupo con repuestas rápidas exhibía el patrón esperado de activación derecha para procesamiento global y activación izquierda para procesamiento local, el grupo con respuestas más lentas exhibía un patrón de activación bilateral para ambas tareas. Los investigadores interpretaron estos hallazgos como prueba de que los niños con tiempos de reacción más rápidos habían ya evolucionado a una etapa eficiente de diferenciación hemisférica mientras que los niños con tiempos de reacción más lentos requerían aún de un procesamiento bilateral no diferenciado. Extrapolando estos resultados al caso del envejecimiento y su reorganización cerebral, estos datos sugerirían que los patrones de activación bilateral reflejan un fracaso del adulto

mayor para utilizar de manera eficiente una red unilateral de procesamiento.

Con relación a los hallazgos encontrados dentro del modelo PASA (reducción asociada a la edad de la activación de áreas de la corteza visual con incremento de la actividad frontal), Park y colaboradores (2004) encontraron que, en contraste con los adultos jóvenes quienes muestran activaciones altamente específicas (las caras producen activación de áreas fusiformes izquierdas y derechas; las imágenes de lugares o casas producen activación del área parahipocámpica; las imágenes de palabras o números activan el giro fusiforme derecho y el surco colateral (Epstein & Kanwisher, 1998; Kanwisher, McDermott, & Chun, 1997; Polk et al., 2002), los adultos mayores exhiben significativamente menos especificidad neuronal en las áreas fusiformes y parahipocámpicas y en la corteza occipital lateral especializada para letras. Hallazgos similares de pérdida de especificidad neuronal han sido descritos por otros autores (Chee et al., 2006; Payer et al., 2006).

2. Pérdida de la inhibición hemisférica: Teoría de la competencia

El modelo de inhibición hemisférica (Chiarello & Maxfield, 1996) propone que la actividad de un hemisferio puede suprimir, mediante la conexión interhemisférica a través del cuerpo caloso, la actividad del otro hemisferio. Propone que los dos hemisferios se encuentran en una constante relación mutuamente inhibitoria y que el cuerpo caloso sirve de "barrera inhibitoria" que evita que un hemisferio "interrumpa" la actividad del otro hemisferio, aquel más especializado para una tarea cognitiva determinada (Kinsbourne & Hiscock, 1977). Los hallazgos de estudios

de escucha dicótica se toman como evidencia para esta teoría. En el paradigma de escucha dicótica, información distinta es presentada simultáneamente a los dos oídos los cuales envían proyecciones tanto ipsilaterales como contralaterales. En vez de producirse en el sujeto una confusión de estímulos contradictorios, se reporta comúnmente una ventaja del oído derecho (hemisferio izquierdo) para la información verbal. La teoría de inhibición hemisférica explica que durante este tipo de tareas el cuerpo caloso inhibe la comunicación interhemisférica, posiblemente bloqueando la información presentada a la corteza auditiva derecha de la presentada a la corteza auditiva izquierda para que, en vez de trabajar juntos, los dos hemisferios no transmitan información contradictoria (Bloom & Hynd, 2005).

Varios estudios de neuroimagen han demostrado un declive del cuerpo caloso asociado a la edad, tanto una pérdida de la integridad de su sustancia blanca como una reducción de su volumen (Abe et al., 2002, Sullivan, Pfefferbaum, Adalsteinsson, Swan, & Carmelli, 2002). De aquí que se proponga que el envejecimiento está asociado a una pérdida de la inhibición interhemisférica ocasionada por un funcionamiento deficitario del cuerpo caloso. La activación bilateral frecuentemente observada en pruebas de neuroimagen durante el envejecimiento puede ser interpretada, según esta teoría, como un déficit en la inhibición interhemisférica: los adultos mayores estarían fracasando en su habilidad para inhibir la actividad irrelevante del hemisferio que es menos eficiente para una tarea cognitiva dada y éste, a su vez, interfiere con el funcionamiento eficiente del hemisferio más especializado. En otras palabras, la activación bilateral refleja un

deterioro en la competencia normal entre los hemisferios.

Estudios de neuroimagen de codificación de palabras y caras presentan evidencia para esta perspectiva de competencia hemisférica. Estos estudios generalmente reportan activación izquierda durante la codificación de palabras y activación derecha durante la codificación de caras. Konishi, Donaldson, y Buckner, (2001) encontraron que varios de estos estudios presentaban una activación transitoria de la corteza frontal derecha al inicio de los bloques de presentación de palabras. Los investigadores interpretaron este hallazgo como indicativo de una competencia entre los hemisferios cerebrales para determinar cuál de los dos es el más apropiado para la tarea. En este caso, la corteza frontal derecha (que no participará en la tarea de codificación de palabras) se activa inicialmente, pero la inhibición que ejerce el hemisferio izquierdo extingue rápidamente esta activación. Si este mecanismo de competencia se encuentra alterado en los adultos mayores, entonces la actividad del hemisferio menos eficiente para la tarea no será suprimida lo que conllevaría a un patrón de activación bilateral observado en los estudios de neuroimagen funcional. Por el momento, esta interpretación es meramente especulativa ya que no se han diseñado aún estudios que investiguen los procesos de inhibición hemisférica en el adulto mayor.

3. Incremento en la cooperación hemisférica: Teoría de la compensación

La teoría de la cooperación hemisférica (interacción inter-hemisférica) propone que durante la ejecución de tareas con alta demanda cognitiva, la colaboración entre los dos hemisferios es más beneficiosa que el procesamiento unilateral. Weissman,

Banich y Puente (2000) encontraron que las tareas que son computacionalmente simples (por ejemplo decidir si dos letras son perceptualmente idénticas) promueven el procesamiento hemisférico unilateral; Estas tareas puede ser efectivamente realizadas con la participación de solamente un hemisferio. Si por el contrario las tareas son más complejas (por ejemplo decidir si dos letras tienen el mismo nombre) facilitan la participación interactiva de los dos hemisferios cerebrales. Los autores sugieren que la interacción interhemisférica facilita el desempeño porque el procesamiento se divide entre los dos hemisferios y la información relevante es procesada por un hemisferio que no está sobrecargado de información.

La teoría de la compensación en el envejecimiento asume que, en condiciones similares, las demandas cognitivas de una tarea son mayores para los adultos mayores que para los jóvenes y que la activación bilateral observada responde a un incremento en la cooperación interhemisférica necesaria para contrarrestar el declive cognitivo. Es decir, mientras que los adultos jóvenes requieren de actividad unilateral para la ejecución de una tarea cognitiva determinada, los adultos mayores deben recurrir a la activación de ambos hemisferios.

Estudios de cooperación inter-hemisférica que utilizan métodos taquistoscópicos proporcionan evidencia comportamental para la perspectiva compensatoria del envejecimiento cerebral. Reuter-Lorenz, Stanczak, y Miller (1999) investigaron los efectos del envejecimiento en una tarea en la que los participantes debían emparejar dos letras proyectadas a un mismo hemisferio o campo visual (presentación unilateral) o a los dos campos visuales o

hemisferios (presentación bilateral). Esta tarea de emparejamiento visual incluía tres niveles de complejidad: en el nivel de complejidad baja las letras se debían emparejar según sus características físicas (a-a, A-A) y con una letra distractora; en el nivel de complejidad medio se debía hacer también un emparejamiento según características físicas pero esta vez con tres letras distractoras; en el nivel de máxima complejidad el emparejamiento se hace según las características fonológicas de las letras (“a” tiene el mismo sonido que “A”), con tres letras distractoras. Los resultados revelaron que, en el grupo de jóvenes estudiado, la presentación unilateral de letras generaba un emparejamiento más rápido cuando el nivel de complejidad era bajo; en el nivel máximo de complejidad, el emparejamiento de letras era más rápido cuando los estímulos se presentaban en forma bilateral; no hubo diferencias en los tiempos de reacción entre la presentación unilateral y bilateral para la condición de complejidad media. En el caso del grupo de adultos mayores, éstos evidenciaron una ventaja de procesamiento bilateral tanto en el nivel de complejidad medio como en el de máxima complejidad. Estos resultados serían consistentes con la idea de que existe un beneficio de activación bilateral durante la ejecución de tareas con altas demandas cognitivas que supera el costo de la comunicación interhemisférica (Banich, 1998). Según la teoría de compensación, los adultos mayores requieren de mayor cooperación hemisférica en comparación con los más jóvenes y, por ende, el patrón de activación bilateral que exhiben los estudios de neuroimagen funcional reflejan un intento de compensación funcional por parte del adulto mayor.

Evidencia adicional para la teoría de compensación viene de estudios de neuroimagen funcional que relacionan el desempeño de los participantes con sus patrones de activación cerebral. Durante una tarea de memoria operativa verbal, por ejemplo, un grupo de adultos mayores que demostraron un patrón de activación bilateral prefrontal ejecutaron la tarea más rápidamente que el grupo de adultos que no presentó el patrón de activación HAROLD (Reuter-Lorenz et al., 2000). De igual manera, mientras que las tareas de recuperación de memoria episódica están asociadas a activación prefrontal derecha, existe evidencia que la activación de la corteza prefrontal izquierda contribuye a un mejor desempeño en tareas complejas de recuperación (Nolde, Johnson, & Raye, 1998). Rympa y D'Esposito (2000) propusieron, sin embargo, que la activación bilateral puede ser eficiente únicamente para los adultos mayores sin extenderse sus beneficios a los más jóvenes. Estos autores encontraron que en una tarea de memoria operativa los adultos mayores que presentaban mayor actividad prefrontal ejecutaban la prueba más rápidamente que aquellos que presentaban una actividad prefrontal menor. Esta correlación positiva, sin embargo, no se encontró en un grupo de adultos jóvenes y aquellos participantes con mayor actividad prefrontal ejecutaron la prueba más lentamente. Los autores concluyeron que es posible que la activación cerebral bilateral sea eficiente únicamente para los adultos mayores y no para los jóvenes.

Finalmente, varios estudios de neuroimagen han revelado que al comparar adultos mayores con alto y bajo desempeño en pruebas cognitivas, aquellos con mejor rendimiento activan áreas cerebrales bilaterales mientras que aquellos con más

bajo rendimiento activan áreas similares a las activadas por los adultos jóvenes. Cabeza, Anderson, Locantore, y McIntosh (2002), por ejemplo, clasificaron a un grupo de adultos mayores, con base a su desempeño en una batería de pruebas de memoria, como sujetos de alto y bajo rendimiento mnésico. Durante una tarea de memoria contextual, los adultos mayores de bajo rendimiento mnésico y el grupo de jóvenes activaron áreas de la corteza prefrontal derecha. Este grupo de adultos mayores no evidenció una reducción en la asimetría cerebral. El grupo de adultos mayores de alto rendimiento mnésico, por otro lado, exhibió un patrón de actividad consistente con el modelo HAROLD. Estos resultados sugieren que los adultos mayores de bajo rendimiento cognitivo activan de manera ineficiente áreas similares a los jóvenes, mientras que los adultos de alto rendimiento compensan el declive de la memoria mediante la reorganización de redes neuronales de recuperación de memoria episódica (Daselaar & Cabeza, 2005). Hallazgos similares de diferencias en la activación de adultos mayores de alto y bajo rendimiento han sido reportados utilizando tareas de codificación de memoria episódica (Rosen et al., 2002) y de reconocimiento (Daselaar et al., 2003).

• *Teoría del andamiaje cognitivo de Park y Reuter-Lorenz*

A pesar de los importantes cambios cerebrales y cognitivos que se dan como consecuencia del envejecimiento normal, los seres humanos continúan funcionando relativamente bien aún en edades muy avanzadas. Park y Reuter-Lorenz (2009) proponen que el adulto mayor puede desenvolverse bien debido a la continua activación de mecanismos compensatorios

que refuerzan aquellas estructuras cuyo funcionamiento se ha vuelto ineficiente. Estas investigadoras llamaron a esta perspectiva la Teoría del Andamiaje Cognitivo y sugieren que la función cognitiva en el envejecimiento está determinada por la acción conjunta de mecanismos de deterioro asociado a la edad y de compensación. Esta teoría es útil para reconciliar los múltiples hallazgos de estudios de neuroimagen funcional en el envejecimiento y los cambios en los patrones de activación comúnmente encontrados. Tanto los patrones de activación bilateral (modelo HAROLD) como los de sobreactivación de áreas frontales (modelo PASA) reflejan, según esta teoría, la puesta en marcha de mecanismos compensatorios de andamiaje. En vista del deterioro de ciertas redes neuronales, estos mecanismos incorporan circuitos compensatorios que permiten satisfacer las demandas de las tareas cognitivas.

Entre los principios básicos de la teoría del andamiaje cognitivo se encuentra el reconocimiento de que el cerebro está en constante reorganización y adaptación a las demandas del medio. El concepto de andamiaje se ha utilizado para describir la capacidad de un individuo, joven o senil, para aprender una nueva destreza (Petersen, VAN Mier, Fiez, & Raichle, 1998). Mientras que al inicio la nueva habilidad requiere de grandes demandas atencionales y una red neuronal extendida, con la práctica el desempeño se vuelve automático, mediado por un circuito específico y óptimo. De igual manera, con la edad avanzada las operaciones cognitivas básicas y las tareas familiares se vuelven más complejas e incurrir en un reaprendizaje que requiere de procesos de andamiaje para compensar el deterioro cerebral.

Park y Reuter-Lorenz (2009) también proponen que la corteza prefrontal, al ser una estructura muy flexible y versátil, es el centro principal donde ocurre el andamiaje compensatorio. El funcionamiento de áreas cerebrales dedicadas a tareas muy específicas, como son la corteza visual o el hipocampo, es generalmente deficiente en el envejecimiento y son éste tipo de áreas las que requieren de más apoyo de los procesos de andamiaje.

En concordancia a lo revisado anteriormente la teoría del Park y Reuter-Lorenz ve los mecanismos compensatorios de andamiaje como respuesta a un cambio. Estos cambios pueden ser intrínsecos, tal como ocurre con el deterioro de las estructuras cerebrales, como extrínsecos como ocurre cuando se presenta una tarea novedosa a o un incremento en la complejidad de una tarea. Los resultados de Weissman y colaboradores (2000), por ejemplo, demostraron que el procesamiento bilateral es más ventajoso cuando existe un incremento en la complejidad de la tarea. De igual manera, los datos de los modelos PASA y HAROLD confirman que el adulto mayor responde a los déficits cognitivos y cambios estructurales con un incremento en actividad compensatoria prefrontal.

Varios de los estudios que compararon los patrones de activación en adultos mayores con bajo y alto rendimiento en pruebas cognitivas revelaron que aquellos adultos con bajo rendimiento activaban áreas cerebrales similares a las de los jóvenes, pero de manera ineficiente. No queda claro por qué, si la reorganización de las funciones cerebrales es un fenómeno asociado al envejecimiento, existen adultos mayores que no evidencian esta reorganización. Park y Reuter-Lorenz (2009) explican que los individuos varían en

la cantidad de andamiaje compensatorio del que pueden hacer uso. Variables como la susceptibilidad genética para algunas condiciones médicas, experiencias adversas, diferencias en el estado físico o estimulación cognitiva pueden promover o limitar los mecanismos compensatorios.

Conclusión

El envejecimiento está asociado con cambios en el nivel de activación de los dos hemisferios cerebrales durante el desempeño de diversos tipos de tareas cognitivas, observándose una activación frontal más bilateral que aquella que se registra en adultos jóvenes. Los adultos que presentan cambios en la activación cerebral son los que tienen un mejor desempeño en pruebas cognitivas. Se piensa entonces que las modificaciones en la activación cerebral ocurren para incrementar la eficiencia cognitiva y como respuesta compensatoria a la pérdida neuronal que se observa al envejecer. Esta modificación en la activación cerebral se ha registrado durante el desempeño de un amplio espectro de tareas cognitivas, incluyendo tareas verbales, no verbales, perceptuales y motoras, así como en tareas que evalúan funciones ejecutivas, y memoria.

Se han planteado diversas explicaciones de las modificaciones en la funcionalidad cerebral. Se ha propuesto por ejemplo, que esta podría ser resultante de un efecto compensatorio, y que el adulto mayor que puede desenvolverse bien logra la continua activación de mecanismos cerebrales que refuerzan aquellas estructuras cuyo funcionamiento se ha vuelto ineficiente; se propone entonces que durante la ejecución de tareas con alta demanda cognitiva, la colaboración entre los dos hemisferios es más beneficiosa que el procesamiento

unilateral. Otros autores interpretan la presencia de activación bilateral en el envejecimiento como consecuencia de una pérdida en la autonomía funcional hemisférica. Es decir en la vejez los hemisferios cerebrales dependen el uno del otro para lograr un desempeño eficiente. Otros autores proponen que el envejecimiento está asociado a una pérdida de la inhibición inter-hemisférica ocasionada por un funcionamiento deficitario del cuerpo caloso. Es decir en la vejez no se observarían los efectos inhibitorios inter-hemisféricos que se presentan en los adultos jóvenes.

Otra reorganización en la activación cerebral que se ha encontrado en los adultos mayores es en el eje anteroposterior. Se ha propuesto que la senectud normal se caracteriza por una mayor activación de los lóbulos frontales en tareas que en adultos jóvenes activan solamente las áreas cerebrales posteriores. Este incremento en la activación frontal se ha interpretado como resultante de una búsqueda de estrategias compensatorias a los déficits del procesamiento sensorial observados en los adultos mayores. Igualmente algunos autores han sugerido que este predominio en la activación frontal solo ocurre en tareas difíciles cuando las demandas cognitivas son mayores.

Referencias

- Abe, O., Aoki, S., Hayashi, N., Yamada, H., Kunitatsu, A., Mori H, et al. (2002) Normal aging in the central nervous system: Quantitative MR diffusion-tensor analysis. *Neurobiology of Aging*, 23, 433-441.
- Anderson, N. D., Lidaka, T., Cabeza, R., Kapur, S., McIntosh, A. R., & Craik, F. I. M. (2000). The effects of divided attention on

encoding and retrieval-related brain activity: A PET study of younger and older adults. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12(5), 775-792.

Ardila, A. (2012). Neuropsicología del envejecimiento normal. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 12(1), 1-20.

Ardila, A., & Rosselli, M. (1989). Neuropsychological characteristics of normal aging. *Developmental Neuropsychology*, 5, 307-320.

Bäckman, L., Almkvist, O., Andersson, J., Nordberg, A., Winblad, B., Reineck, R., & Långström, B. (1997). Brain activation in young and older adults during implicit and explicit retrieval. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9, 378-391.

Balinsky B. (1941). An analysis of the mental factors of various groups from nine to sixty. *Genetic Psychology Monographs*, 23, 191-234.

Baltes, P. B., & Lindenberger, U. (1997). Emergence of a powerful connection between sensory and cognitive functions across the adult life span: A new window to the study of cognitive aging? *Psychology and Aging*, 12, 12-21.

Banich, M. T. (1998). The missing link: The role of interhemispheric interaction in attentional processing. *Brain and Cognition*, 36, 128-157.

Bloom, J., & Hynd, G. (2005). The role of the corpus callosum in interhemispheric transfer of information: Excitation or inhibition. *Neuropsychology Review*, 15(2), 59-71.

Bradshaw, J. L., & Nettleton, N. C. (1983). *Human Cerebral Asymmetry*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall.

Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: The HAROLD model. *Psychology and Aging*, 17(1), 85-100.

Cabeza, R., Anderson, N. D., Locantore, J. K., & McIntosh, A. R. (2002). Aging gracefully: Compensatory brain activity in highperforming older adults. *Neuroimage*, 17, 1394-1402.

Cabeza, R., Daselaar, S., Dolcos, F., Prince, S., Budde, M., & Nyberg, L. (2004). Task-independent and task-specific age effects on brain activity during working memory, visual attention and episodic memory. *Cerebral Cortex*, 14(4), 364-375.

Cabeza, R., Grady, C. L., Nyberg, L., McIntosh, A., Tulving, E., Kapur, S., et al. (1997). Age-related differences in neural activity during memory encoding and retrieval: A Positron Emission Tomography Study. *Journal of Neuroscience*, 17, 391-400.

Cabeza, R., Locantore, J. K., & Anderson, N. D. (2003). Lateralization of prefrontal activity during episodic memory retrieval: Evidence for the production-monitoring Hypothesis. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15, 249-259.

Calautti, C., Serrati, C., & Baron, J. C. (2001). Effects of age on brain activation during auditory-cued thumb-to-index opposition: A positron emission tomography study. *Stroke*, 32, 139-146.

- Chee, M. W., Goh, J. O., Venkatraman, V., Tan, J. C., Gutchess, A., Sutton, B., et al. (2006). Age-related changes in object processing and contextual binding revealed using fMR adaptation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18(4), 495-507.
- Chiarello, C., & Maxfield, L. (1996). Varieties of interhemispheric inhibition, or how to keep a good hemisphere down. *Brain and Cognition*, 30, 81-108.
- Clark, L. E., & Knowles, J. B. (1973). Age differences in dichotic listening performance. *Journal of Gerontology*, 28, 173-178.
- Cohen, G. (1973). Hemispheric differences in serial versus parallel processing. *Journal of Experimental Psychology*, 97, 349-356.
- Craik, F. I. M., Morris, R. G., & Glick, M. L. (1990). Adult ages differences in working memory. En G. Vallar, & T. Shallice (Eds.), *Neuropsychological impairments of short-term memory* (pp. 247-267). Cambridge, Inglaterra: Cambridge University Press.
- Daselaar, S., & Cabeza, R. (2005). Age-related changes in hemispheric organization. En R. Cabeza, L. Nyberg, & D. C. Park (Eds.), *Cognitive neuroscience of aging: Linking cognitive and cerebral aging* (pp. 325-353). New York: Oxford University Press.
- Daselaar, S. M., Veltman, D. J., Rombouts, S. A., Raijmakers, J. G., & Jonker, C. (2003). Neuroanatomical correlates of episodic encoding and retrieval in young and elderly subjects. *Brain*, 126, 43-56.
- Davis, S., Dennis, N., Daselaar, S., Fleck, M., & Cabeza, R. (2008). Que PASA? The Posterior-Anterior Shift in Aging. *Cerebral Cortex*, 18(5), 1201-1209.
- Dennis, N., & Cabeza, R. (2008). Neuroimaging of healthy cognitive aging. En T. A. Salthouse, & F. E. M. Craik (Eds.), *Handbook of aging and cognition* (3a. ed., pp. 1-54). New York: Psychological Press.
- Dennis, N., Daselaar, S., & Cabeza, R. (2006). Effects of aging on transient and sustained successful memory encoding activity. *Neurobiology of Aging*, 28(11), 1749-1758.
- Dixit, N. K., Gerton, B. K., Dohn, P., Meyer-Lindenberg, A., & Berman, K. F. (2000, Junio). *Age-related changes in rCBF activation during and N-Back working memory paradigm occur prior to age 50*. Trabajo presentado en Conferencia Human Brain Mapping Meeting.
- Dolcos, F., Rice, H. J., & Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry and aging: Right hemisphere decline or asymmetry reduction. *Neuroscience and Behavioral Review*, 26(7), 819-825.
- Emery, L. J., Heaven, T. J., Paxton, J. L., & Braver, T. S. (2008). Age-related changes in neural activity during performance-matched working memory manipulation. *NeuroImage*, 42, 1577-1586.
- Epstein, R., & Kanwisher, N. (1998). A cortical representation of the local visual environment. *Nature*, 392(6676), 598-601.
- Fazekas, F., Ropele, S., Enzinger, C., Gorani, F., Seewann, A., Petrovic, K., & Schmidt, R. (2005). MTI of white matter hyperintensities. *Brain*, 128, 2926-2932.

Galuske, R. A., Schlote, W., Bratzke, H., & Singer, W. (2000). Interhemispheric asymmetries of the modular structure of the temporal cortex. *Science*, *289*, 1946-1949.

Garavan, H., Ross, T. J., & Stein, E. A. (1999). Right hemispheric dominance of inhibitory control: An event-related functional MRI study. *Proceedings of the National Academy of Sciences, U.S.A.*, *96*(14), 8301-8306.

Gazzaniga, M. (1970). *The Bisected Brain*. New York: Appleton Century Croft.

Goldstein, G., & Shelly, C. (1981). Does the right hemisphere age more rapidly than the left? *Journal of Clinical Neuropsychology*, *3*, 65-78.

Grady, C. L., Bernstein, L. J., Beig, S., & Siegenthaler, A. L. (2002). The effects of encoding strategy on age-related changes in the functional neuroanatomy of face memory. *Psychology and Aging*, *17*, 7-23.

Grady, C. L., Maisog, J. M., Horwitz, B., Ungerleider, L. G., Mentis, M. J., Salerno, J. A., et al. (1994). Age-related changes in cortical blood flow activation during visual processing of faces and location. *Journal of Neuroscience*, *14*(3), 1450-1462.

Grady, C. L., McIntosh, A. R., Horwitz, B., & Rapoport, S. I. (2000). Age-related changes in the neural correlates of degraded and nondegraded face processing. *Cognitive Neuropsychology*, *217*, 165-186.

Grady, C. L., McIntosh, A. R., Bookstein, F., Horwitz, B., Rapoport, S. I., & Haxby, J. V. (1998). Age-related changes in regional cerebral blood flow during working memory for faces. *NeuroImage*, *8*, 409-425.

Grady, C. L., McIntosh, A. R., Raja, M. N., Beig, S., & Craik, F. I. M. (1999). The effects of age on the neural correlates of episodic encoding. *Cerebral Cortex*, *9*, 805-814.

Gutchess, A.H., Welsh, R.C., Hedden, T., Bangert, A., Minear, N., Liu, L., & Park, D. C. (2005). Aging and the neural correlates of successful picture encoding: Frontal activations compensate for decreased medial-temporal lobe activity. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *17*(1), 84-96.

Hasher, L., & Zacks, R. T. (1988). Working memory, comprehension, and aging: A review and new view. En G. H. Bower (Ed.), *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory* (pp. 193-225). New York: Academic Press.

Huang, C. M., Polk, T., Goh, J., & Park, D. C. (2012). Both left and right posterior parietal activations contribute to compensatory processes in normal aging. *Neuropsychologia*, *50*(1), 55-66.

Hutchinson, S., Kobayashi, M., Horkan, C. M., Pascual-Leone, A., Alexander, M. P., & Schlaug, G. (2002). Age-related differences in movement representation. *Neuroimage*, *17*, 1720-1728.

Kaasinen, V., Vilkmann, H., Hietala, J., Nagren, K., Helenius, H., Olsson, H., Farde, L., & Rinne, J. O. (2000). Age-related D2/D3 receptor loss in extrastriatal regions of the human brain. *Neurobiology of Aging*, *21*, 683-688.

Kalisch, T., Wilimzig, C., Kleibel, N., Tegenthoff, M., & Dinse, H. R. (2006). Age-related attenuation of dominant hand

superiority. *PLoS One*, 20(1). doi [10.1371/journal.pone.0000090](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000090)

Kanwisher, N., McDermott, J., & Chun, M. M. (1997). The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *Journal of Neuroscience*, 17(11), 4302-4311.

Kinsbourne, M., & Hiscock, M. (1977). Does cerebral dominance develop? En S. J. Segalowitz, & F. A. Gruber (Eds.), *Language developmental and neurological theory* (pp. 171-191). Nueva York: Academic Press.

Klisz, D. (1978). Neuropsychological evaluation in older persons. En M. Storandt, I. C. Siegler, & M. F. Elias (Eds.), *The clinical psychology of aging* (pp. 71-95). New York: Plenum Publishing.

Konishi, S., Donaldson, D. I., & Buckner, R. L. (2001). Transient activation during block transition. *Neuroimage*, 13, 364-374.

Kosslyn, S. M., Chabris, C. F., Marsolek, C. J., & Koenig, O. (1992). Categorical versus coordinate spatial relations: Computational analyses and computer simulations. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 18, 562-577.

Larisch, R., Meyer, W., Klimke, A., Kehren, F., Vosberg, H., & Muller-Gartner, H. W. (1998). Left-right asymmetry of striatal dopamine D2 receptors. *Nuclear Medicine Communications*, 19, 781-787.

Levine, B. K., Beason-Held, L. L., Purpura, K. P., Aronchick, D. M., Optican, L. M., Alexander, G. E., et al. (2000). Age-related differences in visual perception: A PET study. *Neurobiology of Aging*, 21(4), 577-584.

Lidaka, T., Okada, T., Murata, T., Omori, M., Kosaka, H., Sadato, N., & Yonekura, Y. (2002). Age-related differences in the medial temporal lobe responses to emotional faces as revealed by fMRI. *Hippocampus*, 12(3), 352-362.

Lindenberger, U., & Baltes, P. B. (1994). Sensory functioning and intelligence in old age: A strong connection. *Psychology of Aging*, 9(3), 339-355.

Logan, J. M., & Buckner, R. L. (2001, Abril). *Age-related changes in neural correlates of encoding*. Trabajo presentado en el Eighth Annual Meeting of the Cognitive Neuroscience Society.

Logan, J. M., Sanders, A. L., Snyder, A. Z., Morris, J. C., & Buckner, R. L. (2002). Under-recruitment and nonselective recruitment: Dissociable neural mechanisms associated with aging. *Neuron*, 33, 1-20.

Madden, D. J., Gottlob, L. R., Denny, L. L., Turkington, T. G., Provenzale, J. M., Hawk, T. C., & Coleman, R. E. (1999). Aging and recognition memory: Changes in regional cerebral blood flow associated with components of reaction time distributions. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 11, 511-520.

Madden, D. J., Turkington, T. G., Provenzale, J. M., Hawk, T. C., Hoffman, J. M., & Coleman, R. E. (1997). Selective and divided visual attention: Age-related changes in regional cerebral blood flow measured by H₂(15)O PET. *Human Brain Mapping*, 5(6), 389-409.

Maguire, E. A., & Frith, C. D. (2003). Aging affects the engagement of the hippocampus

during autobiographical memory retrieval. *Brain*, 126, 1511-1523.

Mattey, V., Fera, F., Tessitore, A., Hariri, A., R., Berman, K. F., Das, S., et al. (2006). Neurophysiological correlates of age-related changes in working memory capacity. *Neuroscience Letters*, 392, 32-37.

Meudell, P. R., & Greenhalgh, M. (1987). Age related differences in left and right hand skill and in visuo-spatial performance: Their possible relationships to the hypothesis that the right hemisphere ages more rapidly than the left. *Cortex*, 23, 431-445.

Mitchell, K., Johnson, M., Raye, C., & D'Esposito, M. (2000). fMRI evidence of age-related hippocampal dysfunction in feature binding in working memory. *Cognitive Brain Research*, 10, 197-206.

Morcom, A. M., Good, C. D., Frackowiak, R. S., & Rugg, M. D. (2003). Age effects on the neural correlates of successful memory encoding. *Brain*, 126(1), 213-229.

Moses, P., Roe, K., Buxton, R. B., Wong, E. C., Frank, L. R., & Stiles, J. (2002). Functional MRI of global and local processing in children. *Neuroimage*, 16, 415-424.

Navon, D., & Norman, J. (1983). Does global precedence really depend on visual angle? *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 9(6), 955-965.

Nielson, K. A., Langenecker, S. A., & Garavan, H. P. (2002). Differences in the functional neuroanatomy of inhibitory control across the adult life span. *Psychology and Aging*, 17, 56-71.

Nielson, K. A., Langenecker, S. A., Ross, T. J., Garavan, H., Rao, S. M., & Stein, E. A. (2004). Comparability of functional MRI response in young and old during inhibition. *Neuroreport*, 19, 129-133.

Nolde, S. F., Johnson, M. K., & Raye, C. L. (1998). The role of prefrontal cortex during tests of episodic memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 2, 399-406.

Nyberg, L., Cabeza, R., & Tulving, E. (1996). PET studies of encoding and retrieval: The HERA model. *Psychonomic Bulletin & Review*, 3, 135-148.

Park, D. C., Lautenschlager, G., Hedden, T., Davidson, N. S., Smith, A. D., & Smith, P. K. (2002). Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychology of Aging*, 17, 299-320.

Park, D. C., Polk, T. A., Park, R., Minear, M., Savage, A., & Smith, M. R. (2004). Aging reduces neural specialization in ventral visual cortex. *Proceedings from the National Academy of Science, USA*, 101(35), 13091-1395.

Park, D. C., & Reuter-Lorenz, P. A. (2009). The adaptive brain: Aging and neurocognitive scaffolding. *Annual Review of Psychology*, 60, 173-196.

Park, D. C., Welsh, R. C., Mashuetz, C., Gutches, A. H., Mikels, J., & Polk, T. A. (2003). Working memory for complex scenes: Age differences in frontal and hippocampal activations. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15(8), 1122-1134.

Payer, D., Marshuetz, C., Sutton, B., Hebrank, A., Welsh, R. C., & Park D. C.

(2006). Decreased neural specialization in old adults on a working memory task. *Neuroreport*, 17(5), 487-491.

Petersen, S. E., van Mier, H., Fiez, J. A., & Raichle, M. E. (1998). The effects of practice on the functional anatomy of task performance. *Proceedings from the National Academy of Science, USA*, 95(3), 853-860.

Polk, T. A., Stallcup, M., Aguirre, G. K., Alsop, D. C., D'Esposito, M., Detre, J. A., & Farah, M. J. (2002). Neural specialization for letter recognition. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(2), 145-159.

Pujol, J., Lopez-Sala, A., Deus, J., Cardoner, N., Sebastián-Gallés, N., Conesa, G., & Capdevila, A. (2002). The lateral asymmetry of the human brain studied by volumetric magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, 17, 670-677.

Raz, N., Gunning, F. M., Head, D., Dupuis, J. H., McQuain, J., Briggs, S. D., et al. (1997). Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: Differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cerebral Cortex*, 7, 268-282.

Raz, N., & Rodrigue, K. M. (2006). Differential aging of the brain: Patterns, cognitive correlates and modifiers. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30, 730-748.

Raz, N., Rodrigue, K. M., & Acker, J. D. (2003) Hypertension and the brain: Vulnerability of the prefrontal regions and executive functions. *Behavioral Neuroscience*, 17, 1169-1180.

Raz, N., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Gunning-Dixon, F. M., & Acker, J.

D. (2003). Differential aging of the human striatum: Longitudinal evidence. *American Journal of Neuroradiology*, 24, 1849-1856.

Raz, N., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. N., Dahle, C., Head, D., & Acker, J. D. (2003) Differential age-related changes in the regional metencephalic volumes in humans: a five-year follow-up. *Neuroscience Letters*, 349, 163-166.

Reuter-Lorenz, P. A., Jonides, J., Smith, E. S., Hartley, A., Miller, A. Marshuetz, C., & Koeppel, R. A. (2000). Age differences in the frontal lateralization of verbal and spatial working memory revealed by PET. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12, 174-187.

Reuter-Lorenz, P. A., Stanczak, L., & Miller, A. C. (1999). Neural recruitment and cognitive aging: Two hemispheres are better than one, especially as you age. *Psychological Science*, 10, 494-500.

Rodrigue, K., & Raz, N. (2004). Shrinkage of the entorhinal cortex over five years predicts memory performance in healthy adults. *Journal of Neuroscience*, 24(4), 956-963.

Rosen, A. C., Prull, M. W., O'Hara, R., Race, E. A., Desmond, J. E., Glover, G. H., Yesavage, J. A., & Gabrieli, J. D. (2002). Variable effects of aging on frontal lobe contributions to memory. *Neuroreport*, 13(18), 2425-2428.

Rypma, B., & D'Esposito, M. (2000). Isolating the neural mechanisms of age-related changes in human working memory. *Nature Neuroscience*, 3, 509-515.

Salthouse, T. (1996) The processing speed theory of adult age differences in cognition. *Psychologica Review*, 103(3), 403-428.

Schear, J. M., & Nebes, R. D. (1980). Memory for verbal and spatial information as a function of age. *Experimental Aging Research*, 6, 271-281.

Scheibel, A. B., Paul, L. A., Fried, I., Forsythe, A. B., Tomiyasu, U., Wechsler, A., Kao, A., & Slotnick, J. (1985). Dendritic organization of the anterior speech area. *Experimental Neurology*, 87(1), 109-117.

Stebbins, G. T., Carrillo, M. C., Dorman, J., Dirksen, C., Desmond, J., Turner, D. A., et al. (2002). Aging effects on memory encoding in the frontal lobes. *Psychology and Aging*, 17, 44-55.

Steinmetz, H., & Galaburda, A. (1992). Planum temporal asymmetry: In-vivo morphometry affords a new perspective for neuro-behavioral research. *Neuropsychology and Cognition*, 4(3), 143-155.

Sullivan, E. V., Pfefferbaum, A., Adalsteinsson, E., Swan, G. E., & Carmelli, D. (2002). Differential rates of regional brain change in callosal and ventricular size: A 4-year longitudinal MRI study of elderly men. *Cerebral Cortex*, 12, 438-445.

Sun, X., Zhang, X., Chen, X., Zhang, P., Bao, M., Zhang, D., Chen, J., He, S. y Hu, X. (2005). Age-dependent brain activation during forward and backward digit recall

revealed by fMRI. *NeuroImage*, 26, 36-47.

Tulving, E., Kapur, S., Craik, F. I. M., Moscovitch, M., & Houle, S. (1994). Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: Positron emission tomography findings. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 91, 2016-2020.

Wang, T. H., Kruggel, F., & Rugg, M. D. (2009). Effects of advanced aging on the neural correlates of successful recognition memory. *Neuropsychologia*, 47, 1352-1361.

Watkins, K. E., Paus, T., Lerch, J. P., Zijdenbos, A., Collins, D. L., Neelin, P., et al. (2001). Structural asymmetries in the human brain: a voxel-based statistical analysis of 142 MRI scans. *Cerebral Cortex*, 11, 868-877.

Weissman, D. H., Banich, M. T., & Puente, E. I. (2000). An unbalanced distribution of inputs across the hemispheres facilitates interhemispheric interaction. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 6, 313-321.

Wolff, S. C., Hruska, Z., Nguyen, L., & Dohanich, G. P. (2008). Asymmetrical distributions of muscarinic receptor binding in the hippocampus of female rats. *European Journal of Pharmacology*, 588, 248-250.