

## **RETA A TU MENTE, DESAFÍA A TU CEREBRO: COMPLEJIDAD AMBIENTAL Y SALUD CEREBRAL**

**Rosa Redolat**

**Patricia Mesa-Gresa**

Departamento de Psicobiología. Facultad de Psicología. Universitat de València

E-mail: rosa.redolat@uv.es

<https://doi.org/10.17060/ijodaep.2016.n2.v1.548>

*Fecha de Recepción: 4 Agosto 2016*

*Fecha de Admisión: 1 Octubre 2016*

### **RESUMEN**

Según datos de la Organización Mundial de la Salud, se calcula que más de 30 millones de personas sufren Enfermedad de Alzheimer en el mundo. Actualmente existe gran interés en desarrollar estrategias que contribuyan a frenar el deterioro cognitivo que acompaña al envejecimiento y, en mayor medida, a las enfermedades neurodegenerativas. El objetivo del presente trabajo es analizar la evidencia experimental que apoya la idea de que las intervenciones basadas en los factores de novedad y complejidad son más efectivas para conseguir un envejecimiento satisfactorio. En modelos animales se ha demostrado que tanto los ambientes enriquecidos como la realización de ejercicio físico voluntario mejoran el rendimiento en tareas de aprendizaje y memoria, disminuyen la respuesta de ansiedad y pueden contrarrestar los efectos deletéreos del estrés. Los estudios en sujetos humanos muestran que aquellas actividades que suponen mayor desafío y reto para el cerebro (como son el bilingüismo o el aprendizaje de tareas nuevas que impliquen desafío a nivel mental) así como las intervenciones basadas en el ejercicio físico son las que mayores beneficios proporcionan. Se considera que este tipo de intervenciones y un estilo de vida activo pueden contribuir a la reserva cognitiva y promover la neuroplasticidad en sentido positivo. Dado que en sujetos humanos resulta difícil aislar los mecanismos que explican cómo la novedad o complejidad del ambiente pueden favorecer la plasticidad a nivel cerebral, en el presente trabajo se describirán los principales resultados obtenidos en estudios neurocientíficos relacionados con los cambios que la exposición a ambientes enriquecidos induce a nivel neurobiológico y conductual. Son necesarios futuros estudios que utilicen técnicas de neuroimagen y otros biomarcadores que permitan explicar por qué aquellas tareas más desafiantes y novedosas pueden inducir modificaciones adaptativas en el cerebro.

**Palabras Clave:** Ambientes enriquecidos-neuroplasticidad-complejidad-demencia-envejecimiento

### ABSTRACT

According to the World Health Organization, it is estimated that more than 30 million people suffer from Alzheimer's disease in the world. Currently, there is great interest in developing strategies to counteract the cognitive decline that accompanies aging and, to a greater extent, neurodegenerative diseases. The aim of the current study is to analyze the experimental evidence supporting the hypothesis that interventions based on novelty and complexity are more effective in order to achieve successful aging. In animal models it has shown that enriched environments and performing voluntary exercise can improve performance in learning and memory tasks, decrease anxiety response and counteract the deleterious effects of stress. Studies in human subjects suggest that those activities that imply greater novelty and challenge for the brain (such as bilingualism or learning new tasks) as well as interventions based on physical exercise induce greater benefits on brain health. It is considered that this type of interventions and an active lifestyle can contribute to the cognitive reserve, promoting neuroplasticity in a positive direction. Since in human subjects is difficult to isolate the mechanisms that explain how the novelty or complexity of the environment can promote neuroplasticity, in this paper we report main results obtained in neuroscientific studies related to the changes induced at neurobiological and behavioral levels by exposure to enriched environments. Future studies using neuroimaging and other biomarkers could explain why those most challenging and novel tasks can induce adaptive changes in the brain.

**Keywords:** Environmental enrichment- neuroplasticity- complexity- dementia- aging

### ANTECEDENTES DEL TEMA

La expectativa de vida se está incrementando en todo el mundo y ello puede tener importantes consecuencias a nivel económico, social y político (Kaeberlein et al., 2015; Redolat & Mesa-Gresa, 2015; Smith, 2016). Según datos de la Organización Mundial de la Salud, se calcula que actualmente más de 30 millones de personas sufren la Enfermedad de Alzheimer. Hasta el momento, los intentos de desarrollar tratamientos para esta enfermedad neurodegenerativa han resultado decepcionantes (Kepp, 2016), aunque investigaciones recientes abren la puerta a nuevas esperanzas (Sevigny et al., 2016).

Actualmente existe gran interés en desarrollar estrategias que contribuyan a frenar el deterioro cognitivo que acompaña al envejecimiento y, en mayor medida, a las enfermedades neurodegenerativas (Winblad et al., 2015). En este sentido, se ha propuesto que las intervenciones tempranas serían la clave para potenciar los recursos cognitivos en la edad avanzada y conseguir mayor bienestar (Kirkwood, 2010). En este contexto se define el concepto de "salud cerebral" relacionado con las iniciativas llevadas a cabo desde distintos ámbitos y relacionadas con el desarrollo de un estilo de vida saludable que ayude a prevenir el deterioro cognitivo y la aparición de enfermedades neurodegenerativas (Redolat & Mesa-Gresa, 2015). Como afirman algunos autores "*ahora es el momento de actuar*" (Quaglio, Brand & Dario, 2016) ya que el coste que implica el cuidado médico y la carga social que supone la demencia podría llegar a ser insostenible para muchos países. En los últimos años, además, se ha ido avanzando en la posibilidad de trasladar diversos descubrimientos basados en modelos de laboratorio a aplicaciones clínicas (Kaeberlein et al., 2015). Estas investigaciones pueden contribuir también a lograr una mejor comprensión de las claves de la longevidad humana (Santos-Lozano et al., 2016).

Entre los principales factores propuestos para mantener la salud cerebral destacan: sueño adecuado, actividad física, nutrición saludable, ausencia de estrés, interacción social o actividad mental. En el presente trabajo nos centraremos en analizar la evidencia científica basada en la idea de que aquellas actividades que suponen mayor desafío y reto para el cerebro el ejercicio físico son las que mayores beneficios proporcionan para el mantenimiento de la salud cerebral. Se considera que

este tipo de intervenciones y un estilo de vida activo pueden contribuir a la reserva cognitiva y a promover la neuroplasticidad en sentido positivo. Dado que en sujetos humanos resulta difícil aislar los mecanismos que explican cómo la novedad o complejidad del ambiente pueden favorecer la plasticidad a nivel cerebral, en el presente trabajo describiremos también los modelos animales relacionados con los cambios neurobiológicos y conductuales inducidos por la exposición a ambientes enriquecidos (Clemenson & Stark, 2015; Nithianantharajah & Hannan, 2010).

## OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo es analizar la evidencia experimental que apoya la idea de que las intervenciones basadas en los factores de novedad y complejidad son más efectivas para conseguir un envejecimiento satisfactorio. Además, realizaremos una revisión sistemática del modelo de enriquecimiento ambiental en roedores ya que este paradigma puede contribuir a explicar algunos de los mecanismos neurobiológicos implicados en los efectos de un estilo de vida activo. Por último, se expondrá la idea de que los estudios neurocientíficos sobre plasticidad cerebral pueden guiar una nueva aproximación en la búsqueda de tratamientos más efectivos para la demencia.

## METODOLOGÍA

En el presente trabajo, se ha realizado una revisión sistemática de la bibliografía existente. Las bases de datos consultadas fueron Pubmed y Science Direct. Las búsquedas realizadas se basaron en combinaciones de diferentes palabras clave ("*brain aging prevention*", "*alzheimer prevention*", "*environmental enrichment*", "*complexity*", "*challenge*", "*brain health*"). También se ha consultado la bibliografía de los artículos seleccionados. En todos los casos se incluyeron tanto estudios en sujetos humanos como en modelos animales.

## RESULTADOS

### Modelos animales de enriquecimiento ambiental y actividad física voluntaria

Dado que en sujetos humanos resulta complejo separar todos los componentes que integrarían un estilo de vida activo (estimulación cognitiva, factores sociales, educación, novedad del ambiente, actividad física...) se ha sugerido que los modelos animales de enriquecimiento ambiental serían un instrumento útil para evaluar la influencia de cada uno de estos componentes. Se considera que estos modelos pueden tener relevancia clínica en el estudio de diferentes trastornos mentales (depresión, esquizofrenia, autismo...) y neurodegenerativos (enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington...) (Hannan, 2014).

El modelo de enriquecimiento ambiental se basa en proporcionar una elevada estimulación a nivel cognitivo, físico, social y somato-sensorial (Redolat & Mesa-Gresa, 2012), de modo que se incrementan los niveles de complejidad y novedad al que se ven expuestos los animales (Hannan, 2014). En una revisión en la que se incluyeron experimentos realizados en roedores en ambientes enriquecidos, Shors, Olson, Bates, Seluy and Alderman (2014) concluyeron que aquellos animales que se implicaban en tareas más desafiantes y novedosas fueron los que posteriormente mostraron un incremento más significativo de la neurogénesis. Entre los efectos producidos por el enriquecimiento destacan el incremento del peso cerebral y del grosor del córtex, incremento de las conexiones dendríticas, un aumento de la neurogénesis en algunas áreas cerebrales como el hipocampo así como niveles más elevados de factores neurotróficos (Redolat & Mesa-Gresa, 2012). Todavía no conocemos totalmente los mecanismos que explicarían los efectos beneficiosos del ambiente enriquecido aunque se han propuesto numerosas hipótesis (Nithianantharajah & Hannan, 2011). En gran parte, los cambios observados se podrían relacionar con mecanismos de neuro-

plasticidad dependientes de las experiencias que implican mecanismos epigenéticos y podrían estar relacionados con la resiliencia (McEwen, Gray & Nasca, 2015).

### **Actividades mentalmente estimulantes para un cerebro más sano**

Se han publicado diferentes estudios acerca de cómo se podría lograr el denominado “enriquecimiento” cognitivo promoviendo diferentes tipos de intervenciones dirigidas a potenciar la salud cerebral en el envejecimiento (Redolat & Mesa-Gresa, 2015; Stine-Morrow et al., 2014). Existe evidencia creciente de que la implicación en actividades estimulantes puede asociarse a un mejor mantenimiento de la vitalidad cognitiva (Ballesteros, Kraft, Santana & Tziraki, 2015). Los mecanismos neurobiológicos que pueden explicar por qué las actividades más estimulantes y desafiantes son más protectoras a nivel cerebral no se han identificado claramente. En este ámbito de investigación, los estudios con modelos de enriquecimiento ambiental en roedores citados previamente están contribuyendo a entender mejor los factores implicados en los cambios inducidos a nivel cerebral y cognitivo en respuesta al desafío que supone el aprendizaje complejo y la novedad.

Los posibles beneficios de un ambiente complejo en sujetos humanos se ven apoyados por diversas investigaciones. Ya en el conocido como “*Estudio de las Monjas*” se observó que aquellos sujetos que habían desarrollado una ocupación laboral que implicaba mayor desafío a nivel mental tenían menor probabilidad de manifestar signos clínicos de demencia, lo que se relacionó con el concepto de “reserva cognitiva” (Snowdon, 2003). Posteriormente, en el “*Rush Memory and Aging Project*” en el que participaron 964 sujetos sin deterioro cognitivo (con una edad media de 78.7 años y 14.6 años de educación) se confirmó que el riesgo de mostrar Deterioro Cognitivo Leve era menor en el grupo de sujetos que a una edad temprana (antes de los 18 años) habían aprendido otro idioma o habían recibido entrenamiento musical al menos durante 4 años. Más recientemente, en el denominado “*The Synapse Project*” se ha puesto de manifiesto que únicamente aquellas tareas que implican esfuerzo mental continuado y suponen un reto o desafío mental para el sujeto mejoran de forma significativa el funcionamiento cognitivo (McDonough, Haber, Bischof & Park, 2015; Park et al., 2014). Estos hallazgos demuestran que las tareas que son más desafiantes a nivel mental podrían ser neuroprotectoras y constituir una intervención relevante para mantener la salud cerebral en edades avanzadas. Algunos autores han sugerido que “*The Synapse Project*” refleja el esfuerzo de “trasladar” ideas provenientes de la investigación en modelos animales (básicamente relacionadas con el estudio de los efectos del ambiente enriquecido y del ejercicio físico) a posibles intervenciones en sujetos humanos (basadas en la idea de que un estilo de vida activo que implique la exposición a tareas con elevado requerimiento a nivel mental podrá retrasar el deterioro cognitivo) (McDonough et al., 2015). Se ha demostrado que aquellos sujetos que continuamente están “desafiando” a su cerebro, exponiéndolo a nuevos retos o complejas tareas de aprendizaje parecen tener un cerebro más sano y presentan menor probabilidad de desarrollar demencia. En este sentido, las mejores actividades serían aquellas que combinen componentes sociales, mentales y físicos; que sean relativamente complejas y por ello obliguen al sujeto a salir de su zona de “comfort”. Shaffer (2016) sugiere que cuando aprendemos a hacer cosas nuevas las conexiones entre neuronas pueden fortalecerse y, de este modo, estaremos estimulando a nuestro cerebro.

La pregunta clave sería ¿cuáles son estas actividades?. Existe evidencia de que el cerebro mantiene su plasticidad a lo largo de toda la vida por lo que algunos autores sugieren que inducir cambios en las redes neurales mediante un programa de estimulación cognitiva diaria puede ser un método razonable de estimulación. ACTIVE es el primer estudio randomizado a gran escala que ha demostrado que el entrenamiento cognitivo puede mejorar esta función además de mostrar transferencia a las actividades de la vida diaria (Rebok et al., 2015). Estudios recientes sugieren que leer libros conlleva beneficios cognitivos que, a su vez, influyen sobre la longevidad (Bavishi, Slade &

Levy, 2016). La música también se ha considerado como una forma de enriquecimiento ambiental ya que es una experiencia compleja y multisensorial y el entrenamiento musical podría actuar como uno de los principales promotores de la neuroplasticidad a lo largo del ciclo vital (Wan & Schlaug, 2010). Las actividades sociales (salir con amigos, conocer gente nueva...) estimulan a nuestro cerebro habiéndose demostrado que mayor nivel de implicación a nivel social, físico o intelectual está ligado con mejor ejecución cognitiva (Marioni et al., 2016). Otro factor relevante parece ser mantener un sueño adecuado ya que el insomnio crónico en humanos se ha asociado con atrofia hipocámpal y disminución de la neurogénesis que irían acompañados de déficits cognitivos (Shaffer, 2016). A nivel clínico, el ejercicio físico se presenta como una de las intervenciones más efectivas para promover un envejecimiento más saludable. Los principales problemas derivan de la falta de adherencia a los programas, por lo que deberían buscarse estrategias para incrementar la participación (Kaeberlein et al., 2015). Un cerebro saludable también implica una nutrición adecuada. Desde la "neurociencia nutricional cognitiva" se intenta evaluar el impacto de la nutrición sobre el funcionamiento cognitivo y la salud cerebral a lo largo del ciclo vital así como contribuir a diseñar intervenciones que permitan la prevención del deterioro cognitivo (Zamroziewicz & Barbey, 2016). Por último, otro aspecto a tener en cuenta son los efectos nocivos del estrés sobre el funcionamiento cognitivo durante el envejecimiento, por lo que se ha planteado que el desarrollo de la resiliencia como estrategia de afrontamiento puede contribuir también al mantenimiento de la salud cerebral (Redolat & Mesa-Gresa, 2015; Mesa-Gresa, Ramos-Campos & Redolat, 2016).

En cualquier caso, lo que parece estar claro es que no sería la participación en una tarea concreta sino la estimulación continua derivada de la participación en diversas actividades. Estos aspectos deberían tomarse en consideración al planificar intervenciones y actividades de ocio dirigidas a sujetos de edad avanzada. La propuesta de futuras intervenciones podría ser buscar actividades que integren diferentes componentes. Además sería necesario realizar estudios multi-dominio más controlados con el fin de evaluar de forma más detallada cual podría ser la contribución relativa de cada uno de los factores y hasta qué punto estos actúan de forma sinérgica (Ballesteros et al., 2015). En futuros estudios será necesario evaluar el impacto que tienen estos programas sobre la estructura y funcionamiento a nivel cerebral tanto en sujetos sanos como en pacientes con Enfermedad de Alzheimer (Hosseini, Kramer & Kesler, 2014).

### **Mecanismos neurobiológicos que subyacen a los efectos del ambiente nuevo**

Las investigaciones realizadas apuntan a que la novedad, la atención focalizada y el desafío que suponen algunas tareas serían los elementos clave. Además, no se puede olvidar el papel que también desempeña el disfrute que el sujeto obtenga de la tarea que puede actuar como refuerzo para mantener su realización (Shaffer, 2016). La neuroplasticidad puede tener consecuencias tanto positivas como negativas a cualquier edad a lo largo del ciclo vital. Actualmente existe amplia evidencia de que las redes neurales son maleables o plásticas incluso en la edad avanzada (Merzenich, Van Vleet & Nahum, 2014). Se ha hipotetizado que los efectos a nivel cerebral derivados de la adquisición de nuevos aprendizajes podrían ser especialmente beneficiosos para los sujetos de edad más avanzada que muestran claro declive en áreas cerebrales relacionadas con la memoria y otros procesos cognitivos (McDonough et al., 2015), incluyendo regiones frontoparietales (implicadas en procesamiento atencional y función ejecutiva), córtex temporal inferior (procesamiento y reconocimiento de objetos), córtex temporal medio (procesamiento semántico). Debemos recordar, además, que existe gran variabilidad en el grado de declive cognitivo que muestran los sujetos en edades avanzadas. Se ha descrito un grupo de sujetos conocido como "*superagers*" que incluso con más de 80 años continúan realizando algunas pruebas cognitivas de modo tan eficiente como sujetos más jóvenes (Rogalski et al., 2013). Actualmente se considera que la investigación acerca de los fac-

tores que podrían explicar el mantenimiento de la función cognitiva en estos sujetos resulta crucial para comprender el envejecimiento satisfactorio. Una investigación reciente ha puesto de manifiesto que estos “superagers” muestran diferencias a nivel neuroanatómico en dos redes cerebrales que contribuyen a la formación de la memoria: la red neuronal por defecto (implicada en funciones de memoria episódica) y la red neuronal de asignación de relevancia o “*saliency*” (implicada en funciones de atención, control ejecutivo y procesos motivacionales e inhibitorios relacionados con la codificación y almacenamiento de información). Se ha acuñado el término “*firma del superenvejecimiento*” para referirse al hecho de que estos sujetos muestran mayor grosor cortical en diferentes áreas cerebrales, incluyendo el hipocampo, córtex orbitofrontal y corteza frontal dorsolateral. Por ejemplo, los *superagers* muestran volumen del hipocampo preservado (Sun et al., 2016).

Estudios en sujetos humanos están intentando determinar hasta qué punto la neurogénesis desempeña un papel relevante en los cambios neuroplásticos inducidos por ambientes complejos. La investigación demuestra que la tasa de supervivencia de las nuevas células cerebrales en animales puede verse favorecida por el ambiente enriquecido que implica novedad y reto (Shaffer, 2016). Sabemos que el entrenamiento cognitivo promueve diversos cambios neuroplásticos en el cerebro (Hosseini et al., 2014) y que el ejercicio físico estimula la neurogénesis en diferentes áreas cerebrales. Es probable que los mecanismos neurobiológicos inducidos tanto por el entrenamiento físico como cognitivo actúen conjuntamente para inducir cambios plásticos. Estudios recientes sugieren que combinar ejercicio físico y entrenamiento cognitivo podría dar lugar a un reforzamiento mutuo de ambas intervenciones, especialmente si estas se realizan en un entorno desafiante y atractivo también a nivel social. Algunos estudios por ejemplo muestran beneficios derivados de la realización de Tai Chi que puede ser conceptualizado como un ejercicio físico y cognitivo a la vez (Bamidis et al., 2014). También el baile implica elementos físicos y cognitivos, a los que se puede añadir el componente social cuando se baila con otros.

## **DISCUSIÓN/CONCLUSIONES**

Tanto la investigación en humanos como en animales apoya la idea de que la estimulación y complejidad ambiental es crítica para incrementar y mantener el funcionamiento cognitivo (Shaffer 2016). Investigaciones epidemiológicas recientes y diversos estudios experimentales sugieren que aquellos adultos que de forma regular retan a su cerebro y permanecen mentalmente activos a lo largo de la vida tienen cerebros más sanos y es menos probable que desarrollen demencia. Por otra parte, la educación y una ocupación laboral que suponga desafío para el cerebro ayudará a construir la reserva cognitiva.

Hay que tener en cuenta, sin embargo, que la evidencia que apoya la realización de actividades mentalmente estimulantes es básicamente de tipo correlacional. Además, existen otras importantes limitaciones en los estudios como: ausencia de un grupo de control activo o placebo, fiabilidad de las medidas de neuroimagen que intentan medir el cambio neuronal, adherencia, falta de biomarcadores, transferencia de los beneficios a la vida diaria, etc. El objetivo debería ser desarrollar programas de entrenamiento adaptados para cada sujeto teniendo en cuenta la posible influencia de variables individuales como la edad a la que se produce la intervención, el periodo o duración total de la misma, si va acompañada o no de actividad física, el estrés que puede causar en los sujetos, etc. (Mc Donough et al., 2015; Salthouse, 2016). También se ha planteado la necesidad de realizar investigaciones longitudinales ya que conocemos muy poco acerca de cómo los ambientes complejos influyen en diferentes periodos del ciclo vital (Hannan, 2014).

Podemos concluir que la evidencia presentada aquí apoya el adagio popular “*Utilízalo o piérdelo*”. La idea que hay detrás de esta propuesta es que la implicación a nivel cognitivo en numerosas actividades que resulten desafiantes para el cerebro puede resultar beneficiosa y por ello potenciar

la plasticidad en sentido positivo debería convertirse en una prioridad a nivel social (Shaffer, 2016). Los modelos animales de enriquecimiento ambiental parecen ser una aproximación experimental adecuada para “simular” el estilo de vida activa en humanos y podrían aplicarse con el fin de evaluar los cambios relacionados con la experiencia inducidos por modificaciones en la calidad y cantidad de estimulación ambiental. Experiencias como “*The Synapse Project*” promueven el desarrollo de programas que reten tanto al cuerpo como a la mente e incluyen otros factores que la evidencia experimental demuestra que son necesarios para mantener la salud cerebral. (McDonough et al., 2015; Shaffer, 2016). Se propone que los estudios futuros deberían ser multimodales y realizados desde una perspectiva multidisciplinar teniendo además en cuenta los avances en neurociencia así como los avances tecnológicos aplicados al envejecimiento saludable (Ballesteros et al., 2015; Bamidis et al., 2014).

## AGRADECIMIENTOS

Generalitat Valenciana (PROMETE072015/20) y Universitat de València (UV\_INV\_AE15-350056).

## REFERENCIAS

- Ballesteros, S., Kraft, E., Santana, S., & Tziraki, C. (2015). Maintaining older brain functionality: A targeted review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *55*, 453-477.
- Bamidis, P. D., Vivas, A. B., Styliadis, C., Frantzidis, C., Klados, M., Schlee, W., . . . Papageorgiou, S. G. (2014). A review of physical and cognitive interventions in aging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *44*, 206-220.
- Bavishi, A., Slade, M. D., & Levy, B. R. (2016). A chapter a day: Association of book reading with longevity. *Social Science & Medicine (1982)*, *164*, 44-48.
- Clemenson, G. D., & Stark, C. E. (2015). Virtual environmental enrichment through video games improves hippocampal-associated memory. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *35*(49), 16116-16125.
- Hannan, A. J. (2014). Environmental enrichment and brain repair: Harnessing the therapeutic effects of cognitive stimulation and physical activity to enhance experience-dependent plasticity. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, *40*(1), 13-25.
- Hosseini, S. M., Kramer, J. H., & Kesler, S. R. (2014). Neural correlates of cognitive intervention in persons at risk of developing alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *6*, 231.
- Kaeberlein, M., Rabinovitch, P. S., & Martin, G. M. (2015). Healthy aging: The ultimate preventative medicine. *Science (New York, N.Y.)*, *350*(6265), 1191-1193.
- Kepp, K. P. (2016). Alzheimer's disease due to loss of function: A new synthesis of the available data. *Progress in Neurobiology*, *143*, 36-60.
- Kirkwood, T. B. (2010). Global aging and the brain. *Nutrition Reviews*, *68 Suppl 2*, S65-9.
- Marioni, R. E., Proust-Lima, C., Amieva, H., Brayne, C., Matthews, F. E., Dartigues, J. F., & Jacqmin-Gadda, H. (2015). Social activity, cognitive decline and dementia risk: A 20-year prospective cohort study. *BMC Public Health*, *15*, 1089-015-2426-6.
- McDonough, I. M., Haber, S., Bischof, G. N., & Park, D. C. (2015). The synapse project: Engagement in mentally challenging activities enhances neural efficiency. *Restorative Neurology and Neuroscience*, *33*(6), 865-882.
- McEwen, B. S., Gray, J. D., & Nasca, C. (2015). 60 Years of Neuroendocrinology: Redefining neuroendocrinology: Stress, sex and cognitive and emotional regulation. *The Journal of Endocrinology*, *226*(2), T67-83.
- Merzenich, M. M., Van Vleet, T. M., & Nahum, M. (2014). Brain plasticity-based



- therapeutics. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 385.
- Mesa-Gresa, P., Ramos-Campos, M., & Redolat, R. (2016). Corticosterone levels and behavioral changes induced by simultaneous exposure to chronic social stress and enriched environments in NMRI male mice. *Physiology & Behavior*, 158, 6-17.
- Nithianantharajah, J., & Hannan, A. J. (2011). Mechanisms mediating brain and cognitive reserve: Experience-dependent neuroprotection and functional compensation in animal models of neurodegenerative diseases. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 35(2), 331-339.
- Park, D. C., Lodi-Smith, J., Drew, L., Haber, S., Hebrank, A., Bischof, G. N., & Aamodt, W. (2014). The impact of sustained engagement on cognitive function in older adults: The synapse project. *Psychological Science*, 25(1), 103-112.
- Quaglio, G., Brand, H., & Dario, C. (2016). Fighting dementia in europe: The time to act is now. *The Lancet.Neurology*, 15(5), 452-454.
- Rebok, G. W., Ball, K., Guey, L. T., Jones, R. N., Kim, H. Y., King, J. W., . . . ACTIVE Study Group. (2014). Ten-year effects of the advanced cognitive training for independent and vital elderly cognitive training trial on cognition and everyday functioning in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(1), 16-24.
- Redolat, R., & Mesa-Gresa, P. (2012). Potential benefits and limitations of enriched environments and cognitive activity on age-related behavioural decline. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 10, 293-316.
- Redolat, R., & Mesa-Gresa, P. (2015). Brain health as a key concept in the development of strategies for delaying age-related cognitive decline and Alzheimer's disease. *Journal of Parkinson's Disease & Alzheimer's Disease*, 2-4.
- Rogalski, E. J., Gefen, T., Shi, J., Samimi, M., Bigio, E., Weintraub, S., . . . Mesulam, M. M. (2013). Youthful memory capacity in old brains: Anatomic and genetic clues from the northwestern SuperAging project. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 25(1), 29-36.
- Salthouse, T. A. (2016). Contributions of the individual differences approach to cognitive aging. *The Journals of Gerontology.Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, in press.
- Santos-Lozano, A., Santamarina, A., Pareja-Galeano, H., Sanchis-Gomar, F., Fiuza-Luces, C., Cristi-Montero, C., . . . Garatachea, N. (2016). The genetics of exceptional longevity: Insights from centenarians. *Maturitas*, 90, 49-57.
- Sevigny, J., Chiao, P., Bussiere, T., Weinreb, P. H., Williams, L., Maier, M., . . . Sandrock, A. (2016). The antibody aducanumab reduces abeta plaques in alzheimer's disease. *Nature*, 537(7618), 50-56.
- Shaffer, J. (2016). Neuroplasticity and clinical practice: Building brain power for health. *Frontiers in Psychology*, 7, 1118.
- Shors, T. J., Olson, R. L., Bates, M. E., Selby, E. A., & Alderman, B. L. (2014). Mental and physical (MAP) training: A neurogenesis-inspired intervention that enhances health in humans. *Neurobiology of Learning and Memory*, 115, 3-9.
- Smith, G. E. (2016). Healthy cognitive aging and dementia prevention. *The American Psychologist*, 71(4), 268-275.
- Snowdon, D. A., & Nun Study. (2003). Healthy aging and dementia: Findings from the nun study. *Annals of Internal Medicine*, 139(5 Pt 2), 450-454.
- Stine-Morrow, E. A., Payne, B. R., Roberts, B. W., Kramer, A. F., Morrow, D. G., Payne, L., . . . Parisi, J. M. (2014). Training versus engagement as paths to cognitive enrichment with aging. *Psychology and Aging*, 29(4), 891-906.
- Sun, F. W., Stepanovic, M. R., Andreano, J., Barrett, L. F., Touroutoglou, A., & Dickerson, B. C.



- (2016). Youthful brains in older adults: Preserved neuroanatomy in the default mode and salience networks contributes to youthful memory in superaging. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *36*(37), 9659-9668.
- Wan, C. Y., & Schlaug, G. (2010). Music making as a tool for promoting brain plasticity across the life span. *The Neuroscientist : A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, *16*(5), 566-577.
- Winblad, B., Amouyel, P., Andrieu, S., Ballard, C., Brayne, C., Brodaty, H., . . . Zetterberg, H. (2016). Defeating alzheimer's disease and other dementias: A priority for european science and society. *The Lancet. Neurology*, *15*(5), 455-532.
- Zamroziewicz, M. K., & Barbey, A. K. (2016). Nutritional cognitive neuroscience: Innovations for healthy brain aging. *Frontiers in Neuroscience*, *10*, 240.

