



ARTÍCULO ESPECIAL

Neurociencia cognitiva del envejecimiento. Aportaciones y retos

Fernando Díaz^a y Arturo X. Pereiro^{b,*}^a Departamento de Psicología Clínica e Psicobiología. Grupo GI-1807-USC. Facultad de Psicología, Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (Galicia), España^b Departamento de Psicología Evolutiva e da Educación. Grupo GI-1807-USC. Facultad de Psicología, Universidade de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (Galicia) España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de junio de 2017

Aceptado el 6 de julio de 2017

On-line el 6 de diciembre de 2017

Palabras clave:

Neurociencia cognitiva

Envejecimiento

Cognición

Marco teórico

RESUMEN

La neurociencia cognitiva del envejecimiento es una disciplina joven que emerge como resultado de la combinación de: a) los marcos teóricos y explicativos propuestos por la psicología cognitiva a lo largo de la segunda mitad del siglo XX; b) los diseños y procedimientos metodológicos procedentes de la psicología experimental y necesarios para poner a prueba las hipótesis de la psicología cognitiva; c) las contribuciones de las ciencias de la computación a la explicación de las funciones cerebrales; y d) el desarrollo y utilización de las técnicas de neuroimagen que posibilitaban el registro de la actividad cerebral en humanos mientras se los somete a tareas que ponen a prueba algún proceso o función cognitiva. En el presente artículo se analiza el impacto de la investigación realizada desde esta perspectiva a lo largo de las 3 últimas décadas, sus limitaciones, así como las potenciales direcciones y utilidades que de manera ventajosa seguirán impulsando a esta disciplina en su descripción y explicación del proceso de envejecimiento cerebral y cognitivo.

© 2017 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cognitive neuroscience of aging. Contributions and challenges

ABSTRACT

The cognitive neuroscience of aging is a young discipline that has emerged as a result of the combination of: A) the theoretical and explanatory frameworks proposed by the cognitive psychology perspective throughout the second half of the twentieth century; B) the designs and methodological procedures arising from experimental psychology and the need to test the hypotheses proposed from the cognitive psychology perspective; C) the contributions of the computer sciences to the explanation of brain functions; and D) the development and use of neuroimaging techniques that have enabled the recording of brain activity in humans while tasks that test some cognitive process or function are performed. An analysis on the impact of research conducted from this perspective over the last 3 decades has been carried out, including its shortcomings, as well as the potential directions and usefulness that will advantageously continue to drive this discipline in its description and explanation of the processes of cerebral and cognitive aging.

© 2017 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

En la década de los noventa del siglo XX, la neurociencia cognitiva del envejecimiento (NCE) emerge como una aproximación científica en la que se da, de un modo particularmente fructífero, la combinación de factores que sustentaron una década antes el origen de la neurociencia cognitiva^{1,2}. En el artículo inicial del pionero número monográfico de la revista *Brain and Cognition*

del año 2002 (Vol. 49, n.º 3) ya se afirmaba «estamos seguros de que un abordaje integrado de los efectos de la edad sobre el cerebro y sobre la cognición dominará de forma creciente la literatura sobre el envejecimiento... [y contribuirá] a la comprensión del envejecimiento neurocognitivo³».

El objeto de estudio de la NCE es el análisis de las relaciones entre los efectos del envejecimiento sobre la cognición y los efectos del envejecimiento sobre el cerebro⁴. Para ello, utiliza técnicas psicométricas, neuropsicológicas, de neuroimagen estructural, entre otras, pero, fundamentalmente, las técnicas de neuroimagen

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: arturoxose.pereiro@usc.es (A.X. Pereiro).

funcional, tanto electrofisiológicas (electroencefalografía, potenciales evocados o magnetoencefalografía), como hemodinámicas y metabólicas (tomografía por emisión de positrones o resonancia magnética funcional). Las evidencias procedentes de ambos tipos de técnicas se complementan, ya que las electrofisiológicas informan de la actividad directa de las neuronas con una resolución temporal del orden del milisegundo, mientras que las hemodinámicas tienen una alta resolución espacial, especialmente la resonancia magnética funcional, en el orden del milímetro.

Las aportaciones de la NCE han venido a complementar las pruebas sobre el envejecimiento cognitivo obtenidas, en primera instancia a través de medidas comportamentales, desde diferentes aproximaciones psicológicas⁵. Entre los temas en los que la NCE ha realizado aportaciones importantes al envejecimiento cognitivo^{6,7} cabe destacar: a) la afectación diferencial y heterogénea de las funciones cognitivas en la vejez⁸; b) la identificación de factores que provocan la elevada variación interindividual en el rendimiento cognitivo de las personas mayores, en particular los que la condicionan favorablemente, caso de la educación y otras variables de reserva cognitiva⁹; c) el análisis de las complejas relaciones interactivas entre estructura y función concretadas en las relaciones entre reserva neural y cognitiva¹⁰; o d) los efectos a que dan lugar intervenciones no farmacológicas, como el entrenamiento o la rehabilitación cognitiva en las mencionadas estructuras y funciones^{11,12}.

En lo que respecta a la afectación diferencial de las funciones cognitivas con la edad, la NCE ha aportado pruebas de áreas y redes neurales con grados diferentes de afectación en el cerebro anciano¹³. Así, son bien conocidas algunas evidencias que respaldan la afectación cognitiva asociada a la edad como: 1) la reducción de volumen y adelgazamiento del córtex en diversas estructuras cerebrales, particularmente en los lóbulos frontales^{14,15}; 2) las alteraciones en la sustancia blanca de los haces que interconectan áreas del neocórtex^{16,17}; 3) los déficit funcionales, tanto en los patrones de activación como en la conectividad funcional de las distintas redes cerebrales que sustentan una reducción de la diferenciación funcional, así como en la especificidad en distintas redes cerebrales en relación con las demandas de la tarea¹⁸; o 4) las reducciones en la densidad sináptica y en la eficiencia de algunos neurotransmisores, particularmente dopamina y serotonina, con repercusión en los procesos cognitivos¹⁹. No obstante, también abundan las pruebas que respaldan la existencia de estructuras cerebrales bien preservadas o con menor afectación, caso de las diferentes áreas del córtex sensorial¹⁵ o de las estructuras que soportan funcionalmente el conocimiento general del mundo²⁰.

El estudio del efecto protector de la educación (entre otras variables *proxy* de la reserva cognitiva) frente a las enfermedades degenerativas que ha interesado tradicionalmente a los investigadores de la cognición también ha recibido un impulso desde la NCE y ha contribuido a entender un poco mejor los sustratos neurocognitivos y los mecanismos que pueden estar subyaciendo a los efectos de la reserva cognitiva^{21,22}. Las aportaciones de la NCE también están permitiendo superar la dualidad de las concepciones de reserva estructural, neural o pasiva y de reserva funcional, cognitiva o activa, y adentrarse en el análisis de las complejas relaciones que establecen ambos tipos de reservas^{10,23}. Por otra parte, en lo que a efectos de las intervenciones cognitivas se refiere, las ganancias del entrenamiento y rehabilitación cognitivas, así como su mantenimiento a través del tiempo de seguimiento, informadas previamente por estudios conductuales, han sido respaldadas por el hallazgo de cambios cerebrales tanto a nivel estructural como funcional⁷.

Algunas de las aportaciones procedentes de la neurociencia cognitiva en el estudio del envejecimiento también han permitido respaldar y, en su caso, refinar propuestas teóricas previas sobre las causas principales del envejecimiento cognitivo asociado a la

edad. Así, hipótesis explicativas sobre el envejecimiento cognitivo como la del enteltecimiento cognitivo²⁴⁻²⁶, la de las limitaciones en los recursos de procesamiento²⁷ y de memoria de trabajo²⁸, o la del déficit en el control inhibitorio²⁹ están siendo enriquecidas desde la NCE³⁰. Otras, como la hipótesis de la alteración frontal^{31,32} asociada al deterioro relacionado con la edad en las funciones ejecutivas³³, tuvieron que compatibilizarse con la creciente evidencia procedente de la NCE y que apuntaba al importante papel que los lóbulos frontales asumían en los procesos de compensación en personas mayores con niveles elevados de rendimiento³⁴. De hecho, la NCE ha aportado evidencias adicionales sobre la existencia tanto de alteraciones neurofuncionales como de procesos de compensación en la vejez. Así, en algunos estudios se observó que el reclutamiento de nuevas áreas cerebrales (o la disminución en la activación de las que usualmente están activas para un determinado proceso cognitivo) puede ir ligado a un menor rendimiento cognitivo, lo que apoya el proceso de desdiferenciación (pérdida de la especialización y especificidad de las regiones neurales) asociado a la edad y que previamente había sido descrito desde aproximaciones conductuales^{18,35}.

Otros estudios con técnicas de neuroimagen funcional hemodinámicas (resonancia magnética funcional, tomografía por emisión de positrones) y electromagnéticas (electroencefalografía, potenciales evocados, magnetoencefalografía), en cambio, informaron de la capacidad del cerebro anciano para cambiar los niveles de activación y reorganizarse a través del reclutamiento de regiones neurales adicionales. Este fenómeno correlaciona positivamente con una mejora del procesamiento y del rendimiento cognitivo^{20,36-38}, siendo interpretado como un reclutamiento neural compensatorio. Así, se observó que las personas mayores sanas tienden a mostrar activación bilateral, en áreas homólogas de ambos hemisferios (generalmente del lóbulo frontal), ante tareas que en los jóvenes activan regiones de un solo hemisferio (lo que se ha denominado «modelo HAROLD», o *hemispheric asymmetry reduction in older adults*³⁹); además, con la edad se observa un desplazamiento de la activación desde áreas posteriores hacia áreas anteriores (denominado PASA —*posterior-anterior shift with ageing*—⁴⁰, con una mayor implicación del córtex frontal. Una tercera hipótesis explicativa del reclutamiento neural fue denominada CRUNCH (*compensation-related utilization of neural circuits hypothesis*⁴¹) y fue puesta a prueba en estudios ante tareas de memoria de trabajo^{42,43}, así como ante tareas de memoria episódica⁴⁴. En esos estudios se tiende a observar mayor reclutamiento de recursos neurales en personas mayores que en jóvenes cuando la tarea comporta niveles bajos de dificultad y carga cognitiva, pero cuando estas se incrementan, los mecanismos compensatorios dejan de ser eficaces, el rendimiento de las personas mayores se reduce y sus niveles de activación neural tienden a mantenerse o disminuir.

Cabe resaltar, a este respecto, el interés que para la NCE tiene la reciente formulación de un modelo teórico con vocación integradora de los datos disponibles sobre el envejecimiento neurocognitivo: la denominada «teoría del andamiaje del envejecimiento y cognición» (en inglés, *the scaffolding theory of aging and cognition*)²⁰, que trata de conjugar las pruebas aportadas por los estudios de neuroimagen con las observaciones derivadas de los estudios cognitivos y conductuales, y los modelos teóricos clásicos del envejecimiento. Aunque aún incompleto, este modelo ha sido refinado más recientemente, incorporando nuevos factores que tratan de dar cuenta de datos derivados de estudios neurocognitivos longitudinales, así como de estudios de intervención y sus efectos plásticos sobre la función cerebral⁴⁵.

En cuanto a los cambios plásticos cerebrales, cabe indicar que los mecanismos que promueven plasticidad a lo largo del ciclo vital, además de poder verse afectados por factores bien conocidos como el ejercicio físico, el estrés o la intervención cognitiva, también pueden potenciarse a través de técnicas que, como la esti-

mulación transcraneal no invasiva, emergen dentro del ámbito de la neurociencia cognitiva. En las últimas décadas se han venido utilizando las técnicas de estimulación transcraneal magnética (TMS) o eléctrica, para modular (activando o inhibiendo) regiones cerebrales particulares, con objeto de provocar cambios en los patrones de actividad neural en áreas que forman parte de las redes funcionales de las que emergen los procesos cognitivos. Estos efectos pueden persistir tiempo después de las sesiones de estimulación^{37,46,47}, debido a los cambios sinápticos a largo plazo que provoca.

Revisiones recientes⁴⁸⁻⁵⁰, centradas en los efectos de la estimulación eléctrica transcraneal por corriente directa o de la estimulación magnética transcraneal repetitiva sobre diversos procesos cognitivos en el envejecimiento, ponen de manifiesto la consistencia de los estudios en cuanto a incrementos en funciones cognitivas como atención, memoria de trabajo, resolución de problemas, toma de decisiones, memoria episódica, memoria semántica, entre otras^{51,52}. Estudios recientes con personas con Enfermedad de Alzheimer (EA)^{53,54} o con Deterioro Cognitivo Ligero (DCL)⁵⁵ pusieron de manifiesto mejoras en alguno de los procesos citados, así como una reducción de la hiperactividad prefrontal con normalización de las configuraciones de las redes funcionales anómalas, en personas con DCL. Conviene también mencionar el importante papel de estas técnicas en diseños experimentales que tratan de verificar el impacto causal que sobre el rendimiento cognitivo de las personas mayores pueda tener la inhibición o activación experimentalmente inducida de áreas concretas del córtex con el fin de conocer su rol funcional en las redes neurales que sustentan los distintos procesos cognitivos⁵⁶.

La NCE se ha incorporado también al ámbito de la investigación clínica con aportaciones muy valiosas orientadas a mejorar la identificación precisa y temprana de procesos patológicos muy prevalentes en las personas mayores, particularmente, los que subyacen a las demencias. Las evidencias procedentes de la NCE han cobrado gran protagonismo en la identificación y diagnóstico precoz de las enfermedades neurodegenerativas, en particular, de la EA en fases presintomáticas y prodrómicas de la enfermedad, por lo tanto, décadas antes de la aparición de los primeros síntomas^{57,58}. En esta línea, el grupo de trabajo del National Institute on Aging and the Alzheimer's Association⁵⁹ recomendó la incorporación de biomarcadores, entre ellos los de neuroimagen, a la identificación del DCL en contextos de investigación. Aunque todavía es necesario mejorar la relación coste-efectividad de algunos de estos procedimientos con relación al cribado y evaluación neuropsicológica tradicional⁶⁰, muchos estudios han puesto de manifiesto su utilidad^{61,62}. Complementariamente, algunas investigaciones se han interesado por analizar los correlatos neurocognitivos de algunos síntomas tempranos que establecen complejas relaciones con el deterioro cognitivo objetivo, caso de las quejas subjetivas⁶³ o de síntomas conductuales como la apatía o la depresión⁶⁴. También está siendo fundamental el conocimiento de los sustratos neurocognitivos de los subtipos de DCL para clarificar la heterogeneidad de esta entidad diagnóstica y mejorar la identificación de los subtipos, así como su evolución hacia diferentes tipos de demencia^{65,66}.

La aproximación NCE, no obstante, debe enfrentarse también a la superación de limitaciones metodológicas, algunas comunes a aproximaciones científicas más tradicionales y otras que le afectan de modo más específico. Entre las comunes destacan: a) el sesgo en la selección de los participantes determinado por la accesibilidad a las muestras, que con frecuencia lleva a los investigadores a elegir a las personas más sanas o a las más deterioradas y condiciona la generalización de los resultados⁶⁷; b) las limitaciones de diseños transversales y longitudinales que, con frecuencia, respectivamente, confunden el efecto cohorte con el de cambio intraindividual o el efecto de la práctica repetida y de pérdida selectiva con cambios relacionados con la edad^{13,68}; y c) la deficiente clasificación de participantes mayores, que conduce a incluir en sus

muestras a sujetos sanos en el grupo de personas con deterioro cognitivo, o a la inversa, personas con deterioro cognitivo en muestras de participantes presuntamente sanos⁶⁸.

Entre las limitaciones específicas de mayor relevancia cabe mencionar: A) el reducido tamaño de las muestras estudiadas en las investigaciones realizadas desde la NCE, lo que agrava la deficiente representatividad de los estudios y puede socavar su fiabilidad⁶⁹; B) la dificultad de establecer relaciones causa-efecto a partir de resultados correlacionales⁷⁰; C) la superación de limitaciones técnicas que impiden el uso experimental de estimulación no invasiva dirigida a áreas profundas manteniendo la precisión focal⁷¹; D) la extensión temporal de los beneficios de la estimulación transcraneal y de su uso a otros dominios como el emocional y el motivacional³⁷; y E) la dificultad para interpretar adecuadamente las relaciones entre estructura y función cuando se aprecian de forma simultánea correlaciones de diferente signo que implican a un mismo fenómeno, caso, por ejemplo, de la sobreactivación⁵.

Para finalizar, y en consonancia con lo planteado por Reuter-Lorenz y Park⁴⁵, consideramos que los principales retos que las investigaciones futuras sobre envejecimiento neurocognitivo deberán encarar son:

- Adoptar una estrategia integrada y longitudinal para el estudio de los cambios en la función cerebral y la función cognitiva asociados a la edad que incluya las influencias que ejercen algunos factores extrínsecos sobre el envejecimiento. Para ello, conviene conjugar los datos conductuales y los cambios cerebrales con la edad que aportan los diseños correlacional y causal.
- Identificar patrones (estructurales y funcionales) diferenciados de cambio en la actividad cerebral para el envejecimiento cognitivo sano y para los que suponen una desviación de la normalidad, determinando cuáles pueden ser utilizados como índices diagnósticos del DCL en relación con el envejecimiento sano, así como su valor pronóstico en la conversión a EA y otras demencias.
- Desentrañar los elementos y características de intervenciones eficaces, tanto en la prevención como en el mantenimiento o recuperación del declive cognitivo asociado a la edad y a las demencias, analizando conjuntamente los cambios conductuales y neurocognitivos que de modo longitudinal se van produciendo.
- Contribuir a la elaboración de un modelo teórico unificador del envejecimiento neurocognitivo que logre integrar los diferentes constructos teóricos parciales formulados hasta el momento con el soporte de los datos de los múltiples estudios empíricos llevados a cabo en las últimas décadas.

Financiación

El trabajo ha sido financiado por la Secretaría de Estado de Investigación Desarrollo e Innovación a través del Proyecto Ref. PSI2014-55316-C3-1-R.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Posner MI, DiGirolamo GJ. Cognitive neuroscience: Origins and promise. *Psychol Bull.* 2000;126:873-89.
2. Escera C. Aproximación histórica y conceptual a la Neurociencia Cognitiva. *Cognitiva.* 2004;16:141-61.
3. Band GPH, Riderinkhof KR, Segalowitz S. Explaining neurocognitive aging: Is one factor enough? *Brain Cognition.* 2002;49:259-67.
4. Cabeza R, Nyberg L, Park DC. Cognitive neuroscience of aging. Emergence of a new discipline. En: Cabeza R, Nyberg L, Park DC, editores. *Cognitive neuroscience of aging. Linking cognitive and cerebral aging.* Nueva York: Oxford University Press; 2005. p. 3-15.

5. Reuter-Lorenz PA, Park DC. Human neuroscience and the aging mind: At old problems a new look. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2010;65:405–15, <http://dx.doi.org/10.1093/geronb/gbn035>.
6. Harada CN, Natelson Love MC, Triebel K. Normal Cognitive Aging. *Clin Geriatr Med.* 2013;29:737–52, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.002>.
7. Park DC, Bischof GN. The aging mind: Neuroplasticity in response to cognitive training. *Dialogues Clin Neurosci.* 2013;15:109–19.
8. Gunstad J, Paul RH, Brickman AM, Cohen RA, Arns M, Roe D, et al. Patterns of cognitive performance in middle-aged and older adults: A cluster analytic examination. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2006;19:59–64, <http://dx.doi.org/10.1177/0891988705284738>.
9. Paulo AC, Sampaio A, Santos NC, Costa PS, Cunha P, Zihl J, et al. Patterns of cognitive performance in healthy ageing in northern Portugal: A cross-sectional analysis. *PLoS ONE.* 2011;6:e24553, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0024553>.
10. Steffener J, Stern Y. Exploring the neural basis of cognitive reserve in aging. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822:467–73, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbdis.2011.09.012>.
11. Clare L, Woods RT, Moniz Cook ED, Orrell M, Spector A. Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003260>, CD003260.
12. Willis SL, Tennstedt SL, Marsiske M, Ball K, Elias J, Mann Koepke K, et al. Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *JAMA.* 2006;296:2805–14.
13. Hedden T, Gabrieli JD. Insights into the ageing mind: A view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci.* 2004;5:87–96.
14. Fjell AM, Walhovd KB, Fennema-Notestine C, McEvoy LK, Hagler DJ Jr, Holland D, et al. One year brain atrophy evident in healthy aging. *J Neurosci.* 2009;29:15223–31.
15. Raz N, Lindenberger U, Rodrigue KM, Kennedy KM, Head D, Williamson A, et al. Regional brain changes in aging healthy adults: General trends, individual differences and modifiers. *Cereb Cortex.* 2005;15:1676–89, <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhi044>.
16. Moseley M. Diffusion tensor imaging and aging. A review. *NMR Biomed.* 2002;15:553–60, <http://dx.doi.org/10.1002/nbm.785>.
17. Sullivan EV, Pfefferbaum A. Diffusion tensor imaging and aging. *Neurosci Biobehav Rev.* 2006;30:749–61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.06.002>.
18. Lindenberger U, Baltes PB. Sensory functioning and intelligence in old age: A strong connection. *Psychol Aging.* 1994;9:339–55.
19. Grady C. The cognitive neuroscience of ageing. *Nat Rev Neurosci.* 2012;13:491–505, <http://dx.doi.org/10.1038/nrn3256>.
20. Park DC, Reuter-Lorenz PA. The adaptive brain: Aging and neurocognitive scaffolding. *Annu Rev Psychol.* 2009;60:173–96, <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093656>.
21. Whalley LJ, Deary IJ, Appleton C, Starr JM. Cognitive reserve and the neurobiology of cognitive aging. *Ageing Res Rev.* 2004;3:369–82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2004.05.001>.
22. Villeneuve S, Belleville S. Réserve cognitive et changements neuronaux associés au vieillissement. *Psychol Neuro Psychiatr Vieil.* 2010;8:133–40, <http://dx.doi.org/10.1684/pnv.2010.0214>.
23. Stern Y. Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2006;20:S69–74, <http://dx.doi.org/10.1097/00002093-200607001-00010>.
24. Birren JE. Age changes in speed of behavior: Its central nature and physiological correlates. En: Welford AT, Birren JE, editores. *Behavior, aging and the nervous system: Biological determinants of speed and behavior.* Springfield, IL: Charles C. Thomas; 1965. p. 191–216.
25. Cerella J. Information processing rates in the elderly. *Psychol Bull.* 1985;98:67–83, <http://dx.doi.org/10.1037/0033-2909.98.1.671.67>.
26. Salthouse TA. The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychol Rev.* 1996;103:403–28, <http://dx.doi.org/10.1037/0033-295X.103.3.403>.
27. Craik FIM, Byrd M. Aging and cognitive deficits: The role of attentional resources. En: Craik FI, Trehub S, editores. *Aging and cognitive processes.* Nueva York, NY: Plenum; 1982. p. 191–211.
28. Wingfield A, Stine EA, Lahar CJ, Aberdeen JS. Does the capacity of working memory change with age? *Exp Aging Res.* 1988;14:103–7, <http://dx.doi.org/10.1080/03610738808259731>.
29. Hasher L, Zacks RT. Working memory, comprehension, and aging: A review and a new view. *Psychol Learn Motiv.* 1988;50:193–225, [http://dx.doi.org/10.1016/S0079-7421\(08\)60041-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60041-9).
30. Park DC, Festini SB. Theories of memory and aging: A look at the past and a glimpse of the future. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2017;72:82–90, <http://dx.doi.org/10.1093/geronb/gbw066>.
31. Moscovitch M, Winocur G. The neuropsychology of memory and aging. En: Craik FIM, Salthouse TA, editores. *The handbook of aging and cognition.* Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1992. p. 315–72.
32. West RL. An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychol Bull.* 1996;120:272–92.
33. Kramer AF, Humphrey DG, Larish JF, Logan GD, Strayer DL. Aging and inhibition: Beyond a unitary view of inhibitory processing in attention. *Psychol Aging.* 1994;9:491–512.
34. Cabeza R, Dennis NA. Frontal lobes and aging: Deterioration and compensation. En: Stuss DT, Knight RT, editores. *Principles of Frontal Lobe Function.* 2nd edition Nueva York: Oxford University Press; 2013. p. 628–52.
35. Li KZ, Lindenberger U, Freund AM, Baltes PB. Walking while memorizing: Age-related differences in compensatory behavior. *Psychol Sci.* 2001;12:230–7.
36. Cabeza R, Anderson ND, Locantore JK, McIntosh AR. Aging gracefully: Compensatory brain activity in high-performing older adults. *NeuroImage.* 2002;17:1394–402.
37. Gutches AH. Plasticity of the aging brain: New directions in cognitive neuroscience. *Science.* 2014;346:579–82.
38. Reuter-Lorenz PA, Lustig C. Brain aging: Reorganizing discoveries about the aging mind. *Curr Opin Neurobiol.* 2005;15:245–51.
39. Cabeza R. Hemispheric asymmetry reduction in old adults: The HAROLD Model. *Psychol Aging.* 2002;17:85–100.
40. Davis SW, Dennis NA, Fleck MS, Daselaar SM, Cabeza R. Qué PASA?: The posterior-anterior shift in aging. *Cereb Cortex.* 2008;18:1201–9.
41. Reuter-Lorenz PA, Cappell KA. Neurocognitive aging and the compensation hypothesis. *Curr Dir Psychol Sci.* 2008;17:177–82.
42. Cappell KA, Gmeindl L, Reuter-Lorenz PA. Age differences in prefrontal recruitment during verbal working memory maintenance depend on memory load. *Cortex.* 2010;46:462–73, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2009.11.009>.
43. Mattay VS, Fera F, Tessitore A, Hariri AR, Berman KF, Das S, et al. Neurophysiological correlates of age-related changes in working memory capacity. *Neurosci Lett.* 2006;392:32–7.
44. Spaniol J, Grady CL. Aging and the neural correlates of source memory: Over-recruitment and functional reorganization. *Neurobiol Aging.* 2012;33, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.10.005>, 425.e3–425.e18.
45. Reuter-Lorenz PA, Park DC. How does it STAC up? Revisiting the scaffolding theory of aging and cognition. *Neuropsychol Rev.* 2014;24:355–70, <http://dx.doi.org/10.1007/s11065-014-9270-9>.
46. Coffman BA, Clark VP, Parasuraman R. Battery powered thought: Enhancement of attention, learning, and memory in healthy adults using transcranial direct current stimulation. *NeuroImage.* 2014;85:895–908.
47. Luber B, Lisanby SH. Enhancement of human cognitive performance using transcranial magnetic stimulation (TMS). *NeuroImage.* 2014;85:961–70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.06.007>.
48. Bartres-Faz D, Vidal-Piñeiro D. Noninvasive brain stimulation for the study of memory enhancement in aging. *Euro Psychol.* 2016;21:41–54.
49. Summers JJ, Kang N, Cauraugh JH. Does transcranial direct current stimulation enhance cognitive and motor functions in the ageing brain? A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2016;25:42–54.
50. Tatti E, Rossi S, Innocenti I, Rossi A, Santarnecchi E. Non-invasive brain stimulation of the aging brain: State of the art and future perspectives. *Ageing Res Rev.* 2016;29:66–89.
51. Flöel A, Suttrop W, Kohl O, Kurten J, Lohmann H, Breitenstein C, et al. Non-invasive brain stimulation improves object-location learning in the elderly. *Neurobiol Aging.* 2012;33:1682–9.
52. Sandrini M, Brambilla M, Manenti R, Rosini S, Cohen LG, Cotelli M. Noninvasive stimulation of prefrontal cortex strengthens existing episodic memories and reduces forgetting in the elderly. *Front Aging Neurosci.* 2014;6.
53. Bentwich J, Dobronevsky E, Aichenbaum S, Shorer R, Peretz R, Khaigrekht M, et al. Beneficial effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease: A proof of concept study. *J Neural Transm.* 2011;118:463–71, <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-010-0578-1>.
54. Cotelli M, Manenti R, Brambilla M, Petesi M, Rosini S, Ferrari C, et al. Anodal tDCS during face-name associations memory training in Alzheimer's patients. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:1–9.
55. Meinzer M, Lindenberg R, Phan MT, Ulm L, Volk C, Flöel A. Transcranial direct current stimulation in mild cognitive impairment: Behavioral effects and neural mechanisms. *Alzheimers Dement.* 2015;11:1032–40.
56. Zimmerman M, Hummel FC. Non-invasive brain stimulation: enhancing motor and cognitive functions in healthy old subjects. *Front Aging Neurosci.* 2010;1:149, <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2010.00149>.
57. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2011;7:280–92.
58. Villemagne VL, Burnham S, Bourgeat P, Brown B, Ellis KA, Salvado O, et al. Amyloid beta deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: A prospective cohort study. *Lancet Neurol.* 2013;12:357–67.
59. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association Workgroups on Diagnostic Guidelines for Alzheimer's Disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:270–9.
60. Fiandaca MS, Mapstone ME, Cheema AK, Federoff HJ. The critical need for defining preclinical biomarkers in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2014;10:S196–212.
61. Dickerson BC, Wolk DA. Biomarker-based prediction of progression in MCI: Comparison of AD signature and hippocampal volume with

- spinal fluid amyloid- β and tau. *Front Aging Neurosci.* 2013;5:55, <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2013.00055>. PMID 24130528.
62. Verfaillie SC, Tijms B, Versteeg A, Benedictus MR, Bouwman FH, Scheltens P, et al. Thinner temporal and parietal cortex is related to incident clinical progression to dementia in patients with subjective cognitive decline. *Alzheimers Dement.* 2016;5:43–52.
 63. Schultz SA, Oh JM, Kosciak RL, Dowling NM, Gallagher CL, Carlsson CM, et al. Subjective memory complaints, cortical thinning, and cognitive dysfunction in middle-aged adults at risk for AD. *Alzheimers Dement.* 2015;1:33–40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2014.05.083>.
 64. Hollocks MJ, Lawrence AJ, Brookes RL, Barrick TR, Morris RG, Husain M, et al. Differential relationships between apathy and depression with white matter microstructural changes and functional outcomes. *Brain.* 2015;138:3803–15.
 65. Haller S, Missonnier P, Herrmann FR, Rodriguez C, Deiber MP, Nguyen D, et al. Individual classification of mild cognitive impairment subtypes by support vector machine analysis of white matter DTI. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34:283–91.
 66. Jak AJ, Bangen KJ, Wierenga CE, Delano-Wood L, Corey-Bloom J, Bondi MW. Contributions of neuropsychology and neuroimaging to understanding clinical subtypes of mild cognitive impairment. *Int Rev Neurobiol.* 2009;84:81–103.
 67. Minder CE, Muller T, Gillmann G, Beck JC, Stuck AE. Subgroups of refusers in a disability prevention trial in older adults: Baseline and follow-up analysis. *Am J Public Health.* 2002;92:445–50.
 68. Lezak M, Howieson D, Bigler E, Tranel D. *Neuropsychological Assessment.* 5. Nueva York: Oxford University Press; 2012.
 69. Button KS, Ioannidis JPA, Mokrysz C, Nosek BA, Flint J, Robinson ESJ, et al. Power failure: Why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nat Rev Neurosci.* 2013;14:365–76, <http://dx.doi.org/10.1038/nrn3475>.
 70. Dijkstra N, de Bruin L. Cognitive neuroscience and causal inference: Implications for Psychiatry. *Front Psychiatry.* 2016;7:129.
 71. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.* 2009;120:2008–39, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>.