

REVISIÓ

Lifestyles positius i reserva cognitiva: implicacions cognitives, clíniques i biològiques.

Informació de l'article:

Autor/a: Diana Flaqué Pascual.

Treball Final de Grau, Gener 2014

Universitat Oberta de Catalunya (UOC)

Director de TFG: David Bartés Faz.

Paraules clau: Malaltia d'Alzheimer, Reserva cognitiva, hàbits, *lifestyles*, *Alzheimer Disease*, *Cognitive Reserve*.

RESUM

La *reserva cognitiva* és un concepte hipotètic actual, que sembla presentar la clau per a fer front al repte de les malalties neurodegeneratives. Aquesta, es defineix com aquelles capacitats funcionals del cervell que ajuden a la persona a tolerar un major dany cerebral sense presentar manifestació clínica al respecte. La estreta relació del concepte amb els hàbits positius de les persones (*lifestyles*) la converteix en una variable independent per a la intervenció, prevenció i promoció de la salut. Els canvis morfològics del cervell, i la consolidació de circuits neuronals més robustos i eficients semblen explicar els mecanismes de funcionament de la *reserva cognitiva*.

Aquesta revisió defineix el concepte de *reserva cognitiva* i els models que l'expliquen, troba formes de mesurar-la i representar-la, i evidencia la seva relació amb els *lifestyles* positius mitjançant estudis epidemiològics i de neuroimatge, per tal de comprendre millor el concepte i enforçar-lo en una línia futura d'investigació.

ABSTRACT

Cognitive reserve is a hypothetical concept today, which appears to be the key to meet the challenge of neurodegenerative diseases. This is defined as those functional capacities of the brain that help the person to tolerate a greater brain damage without presenting clinical manifestation. The link between this concept and people positive *lifestyles* makes that as an independent variable for intervention, prevention and health promotion. The morphological changes in the brain, and the consolidation of a stronger brain network and efficient mechanisms seem to explain the functioning of the *cognitive reserve*. This review defines the concept of *cognitive reserve* and models that explain it, finds ways to measure it and represent it, and demonstrates the link with positive *lifestyles* through epidemiological studies and neuroimaging, in order to better understand the concept and focus it in as a future line of research.

INTRODUCCIÓ

La investigació sobre el concepte de *reserva* és relativament recent i incipient avui en dia. Cal tenir en compte, abans de res, que el terme *reserva* és especialment rellevant en tot tipus de dany cerebral (Stern, 2000), i inclús en individus sans, però que actualment la línia de recerca més important es centra en la frontera “envelliment normal - Malaltia d’Alzheimer” i, per tant, és aquí on es centrarà particularment aquesta revisió.

Dos conceptes diferents de *reserva* sorgiran a la literatura científica en els últims anys, sobretot de la mà de Yaakov Stern (2000), qui ha estat fins ara un dels majors teòrics sobre aquest concepte. La definició de *reserva* com a constructe purament hipotètic, ha donat lloc a diferents teories que buscaran trobar una explicació a enigmes com els que varen experimentar els autors Snowdon, D. (2003) o Katzman, R. et al. (1988), entre d’altres. Concretament, al 1988, Katzman et al. va descriure 10 casos d’ancians amb un nivell cognitiu normalitzat sobre els quals, després de l’estudi anatòmic *postmortem* dels seus cervells, es va descobrir que aquests presentaven una Malaltia d’Alzheimer (MA) molt avançada; els autors van acels abar relacionant una massa encefàlica superior a la mitja amb l’absència de manifestació clínica de la MA, donant pas al concepte de *reserva cerebral*. D’altra banda, cal destacar, però, que hi hagué un abans i un després amb l’aparició del famós ‘estudi de les monges’ de David Snowdon (2003), el qual dugué pas al concepte de *reserva cognitiva*, ja que s’observà que aquelles monges amb una activitat cognitiva superior al llarg de la vida, van presentar una menor manifestació clínica de MA

(Snowdon, D. 2003). Per tant, s’obria llavors un camí en la investigació científica que duia a l’estudi de variables actives i modificables per el propi individu, com en són les associades a la *reserva cognitiva*. En aquestes trobem l’educació formal, les activitats socialment estimulants, l’activitat física o els nivells d’ocupació, entre altres, i totes elles estan estretament relacionats amb els *lifestyles* o hàbits de vida des d’un punt de vista general de l’individu. D’aquesta manera, l’estudi de les monges i altres estudis epidemiològics derivats de la mateixa línia de recerca, han servit d’aval científic per a considerar el concepte de *reserva cognitiva* com a un mecanisme que dóna compte de les diferències individuals en com les persones processen les tasques que els permeten afrontar clínicament millor que altres una patologia cerebral (Stern, Y., 2009).

Actualment, aquesta línia d’investigació ha pres una gran importància a causa de l’elevada prevalença de les demències a la població mundial. És per això, que actualment el *focus* es vol centrar en l’estudi dels beneficis dels hàbits diaris o *lifestyles* de les persones, els quals es relacionarien amb un augment de la *reserva cognitiva* i, per tant, s’especula que aquests podrien ajudar a combatre malalties neurodegeneratives, altres patologies d’implicació neurològica o senzillament els processos de deteriorament cognitiu propis de l’envelliment normal.

OBJECTIUS DE LA REVISIÓ

Des d’aquest punt de partida, doncs, l’objectiu de la present revisió és donar resposta a les qüestions següents:

- 1) Què és la *reserva cognitiva* i quins models teòrics l'expliquen?
- 2) És possible mesurar i representar la *reserva cognitiva*?
- 3) En quina mesura els *lifestyles* o hàbits de les persones són variables que influeixen i modifiquen la *reserva cognitiva*? Quins en són aquells que la beneficien?
- 4) Quins mecanismes biològics modulen la *reserva cognitiva* i com aquests influeixen en l'individu quan es dona un dany cerebral?
- 5) Quina utilitat clínica pot tenir, de cara a un futur, la *reserva cognitiva* com a variable independent?

MÈTODE DE REVISIÓ BIBLIOGRÀFICA

Per tal, doncs, de contestar a aquestes preguntes, a la present revisió s'han cercat, seleccionat, registrat i revisat articles científics i estudis epidemiològics en humans, dins un rang de publicació de màxim 5 anys des de l'actualitat i mitjançant les paraules clau i els autors més rellevants dins l'actualitat científica. Alhora, s'ha cercat teoria prèvia i s'ha seleccionat també alguns estudis precursors anteriors. Per a obtenir els resultats necessaris, s'ha formulat una pregunta de recerca per a cada part de la revisió i després s'han seleccionat les fonts d'informació estratègicament, que en aquest cas han estat bases de dades científiques d'accés lliure, fiabilitat i reconeixement internacional, com ara PubMed, Medline, PsycArticles i, alhora, també bases de dades de prestigi de caràcter nacional, com ara: Dialnet, Recolecta i Recercat. En la fase de sistematització, s'han selec-

cionat les fonts adequades segons el perfil de recerca establert, i s'ha registrat mitjançant un gestor de referències bibliogràfiques. En una última fase, s'ha analitzat la informació obtinguda de les referències bibliogràfiques i s'ha tornat a seleccionar aquella de rellevant per a contestar a les preguntes objectiu de la revisió aquí present.

RESERVA CEREBRAL I RESERVA COGNITIVA

El concepte de *reserva* és un concepte hipotètic que s'ha proposat per a donar compte de la disjunció entre el grau de dany cerebral o patologia i les seves manifestacions clíniques (Stern, Y., 2009). Dins el propi concepte de *reserva*, diversos autors com ara Katzman, R. (1993) o Mortimer, J. (1981), fan referència a una diferenciació clara entre dos tipus: la *reserva cerebral* i la *reserva cognitiva*. La primera és descrita, en diversos estudis com a la *part passiva* de les capacitats cerebrals humanes, ja que es relacionaria amb aquelles capacitats innates, intrínseques i biològiques de la persona que determinen una estructura cerebral concreta. Aquesta serà l'estructura cerebral disponible per a assumir els canvis adaptatius de l'individu al llarg de la vida, i es concreta en factors que poden ser macroscòpics o microscòpics: volum intracranial, perímetre cefàlic, quantitat de neurones, densitat sinàptica, (Bennett, D, et al. 2014), genètica de l'individu o intel·ligència innata. En relació, Statz (1993) ens confirma que aquesta estructura cerebral actuarà, en certa mesura, com a factor condicionant en la manifestació d'algunes malalties neurodegeneratives, com ara la MA. Aquesta hipòtesi la recolza defensant l'anomenat *model del*

llindar, inclòs en els descrits com a *models passius*, i que ens explica que la *reserva cerebral* actuaria com a protecció enfront de la manifestació clínica de lesions neurodegeneratives sempre que no sobrepassés un llindar determinat. Si es superés el llindar, però, la simptomatologia clínica emergiria amb els primers símptomes. La clau del *model passiu*, segons afirma Statz (1993), resideix en el constructe hipotètic de *capacitat de reserva cerebral*. Aquesta, tot i que es pot operacionalitzar i mesurar en termes de mida cerebral o de relacions anatomo-funcionals, com a constructe està estretament relacionat amb la conducta adaptativa de la persona, ja que el definiríem com el nivell premòrbid de *reserva cerebral* anterior al dany cerebral, el qual actua com a frontera de protecció (i, per tant, d'adaptació) en el posterior dany cerebral que l'individu hauria patit.

Tanmateix, hi ha autors que proposen una alternativa al concepte de *reserva cerebral*, com ara Del Ser, T., et al. (1999), que proposen el concepte hipotètic de *Bateria Cerebral*. Aquest, sorgit a arran d'un estudi amb 87 subjectes diagnosticats de demència confirmada posteriorment per necròpsia, assumeix que les persones amb alts nivells educatius i un estatus socioeconòmic elevat estaran menys exposades a agressions contra la seva salut, tenen un estil de vida més saludable i, alhora, reben atenció mèdica de més bona qualitat. D'aquesta forma, la salut del seu cervell serà més bona i patiran menys lesions de petit vas les quals són les que més influencien en l'inici d'un procés neurodegeneratiu.

La segona tipologia de *reserva* parla del concepte de *reserva cognitiva* el qual, en canvi, s'ha conceptualitzat com a la *part activa* de les capacitats cerebrals humanes, ja que es relacionaria amb aquelles capacitats funcionals adquirides per la persona a arran de la seva experiència vital, les quals permeten tolerar millor els efectes clínics d'un procés de neurodegeneració. Entre elles, es destaca: la intel·ligència potencial, la capacitat adaptativa de l'individu, la resolució de problemes, etc. Aquesta hipòtesi, doncs, és recolzada per un *model actiu* segons el qual ens explica que la *reserva cognitiva* emfatitza, des d'un punt de vista funcional i qualitatiu, l'eficiència de les xarxes neuronals i la compensació a través de vies alternatives en resposta a les demandes creixents del medi. Per tant, molt lligat a aquest *model actiu*, Stern, Y. (2009) explica clarament que la *reserva cognitiva* es subdivideix en dos conceptes més, que anomena com a *reserva neuronal* i *compensació neuronal*: la primera fa referència a la variabilitat interindividual sobre l'eficiència, capacitat o flexibilitat de les xarxes neuronals o paradigmes cognitius subjacents a l'execució de tasques en el cervell sa; la segona, es refereix a la variabilitat interindividual sobre la capacitat del cervell per a compensar el dany cerebral o procés neurodegeneratiu fent ús d'estructures i xarxes cerebrals noves o alternatives quan les habituals no estan disponibles i, així, mantenir o millorar igualment el rendiment cognitiu de l'individu.

Tenint en compte aquest *model actiu* sobre la *reserva cognitiva*, doncs, entenem que aquesta no necessita sobrepassar un llindar estàtic (per exemple, que la patologia

hagi afectat un nombre de neurones determinat) per a que emergeixi la simptomatologia clínica (com succeiria amb la *capacitat de reserva cerebral* o “hardware” cerebral), sinó que en cada individu, segons la seva experiència vital (nivells d’ocupació, educació, etc), comptarà amb un llindar crític determinat segons la qualitat i eficiència del “software” subjacent al substrat neuronal. Per tant, dos pacients amb una mateixa quantitat de *reserva cerebral* que pateixen un dany cerebral de les mateixes característiques però, si un d’ells presenta una major *reserva cognitiva* a causa de l’educació rebuda i les experiències vitals viscudes, el cervell d’aquesta persona tolerarà una lesió cerebral més gran que l’altra.

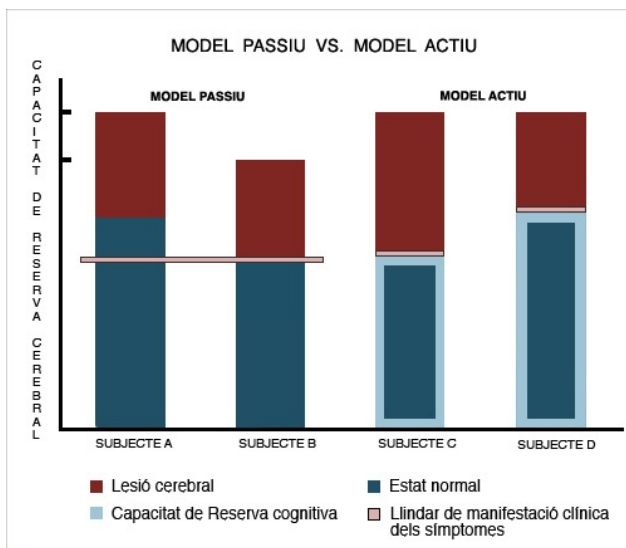


Fig.1. Representació gràfica del *model del llindar*: Model Passiu enfront del Model Actiu en quatre possibles pacients amb dany cerebral. Inspirat en [What is Cognitive Reserve](#) de Stern, Y. (2001). L'eix d'abscisses (x) representa a dos parells de pacients segons cada model, i l'eix d'ordenades (y) representa la *capacitat de reserva cerebral* dels dos parells de pacients. En el Model Passiu, s'observen dos subjectes amb diferent *capacitat de reserva cerebral* on el llindar de manifestació clínica és igual i estàtic per a tots dos; la simptomatologia de lesió cerebral emergirà abans en el Subjecte B per presentar menor *capacitat de reserva cerebral*, que no el Subjecte A. En el Model Actiu, s'observen dos subjectes amb una mateixa *capacitat de reserva cerebral* però amb diferent *capacitat de reserva cognitiva*, per el que el llindar crític de manifestació clínica variarà segons aquesta última; així, la simptomatologia de lesió cerebral emergirà abans en el Subjecte C per presentar menor *capacitat de reserva cognitiva* que no en el Subjecte D.

Tanmateix, a causa de la *teoria de la discontinuïtat* proposada per Stern (2002), la qual exposa que no existeix una correlació directe entre patologia cerebral i manifestació clínica, s'afirma actualment que a major *reserva cognitiva*, es preveu un major avenç de la patologia i, per tant, una major taxa de mortalitat. Això s'explica, perquè la neurodegeneració es produirà amb absoluta independència a la *reserva cognitiva* de l'individu, i el que canviarà serà només l'expressió clínica dels seus símptomes (*teoria de la discontinuïtat*). Per tant, els marcadors de reserva *per se* no tenen un suposat efecte biològic en la MA al ser independents de la progressió de la malaltia (Lo, RY i Jagust, WJ, 2013), és a dir, que hi haurà un desfàs entre progressió patològica i manifestació clínica explicada per la *reserva cognitiva*. D'aquesta forma, diferents autors afirmen que una alta *reserva cognitiva* precisa d'un llindar crític més elevat sobre el que s'acabarà expressant la simptomatologia clínica associada i, per tant, es farà necessari un dany cerebral major per a que això succeeixi (Stern, Y., 2009). A força d'això, doncs, quan s'expressin els símptomes associats, la patologia ja es trobaria molt avançada, per el que acabaria derivant a la mort de l'individu de forma més ràpida. No obstant això, la traducció que se'n fa de la *teoria de la discontinuïtat* és positiva, ja que implica una millor qualitat de vida per a l'individu amb una major *reserva cognitiva*, atès que viurà més temps sense simptomatologia associada, per el que la despesa mèdica serà menor i el temps de malaltia també serà més curt. Finalment, aquesta hipòtesi també estaria actualment ajudant a investigar nous tractaments per al dany cerebral i ajustar

els ja existents en funció de la *reserva cognitiva* del pacient.

Malgrat, però, de les diferències entre *reserva cerebral* i *cognitiva*, cal tenir clars que ambdós conceptes interactuen entre si, ja que la seva separació és arbitrària. Per exemple, tal com estipulà Rodríguez, M. et al. (2004), un individu amb una major *reserva cognitiva* traduïda a unes bones estratègies de resolució de problemes derivades d'un alt nivell educatiu, provocarà, al mateix temps, que aquest individu presenti un major nombre de neurones i densitat sinàptica.

MESURAMENT DE LA RESERVA

Però com es pot mesurar la *reserva*, tant cerebral com cognitiva? Com que aquests són conceptes hipotètics, no es podran mesurar directament, però sí indirectament. I la resposta es troba en els estudis epidemiològics relacionats. En el cas de la primera, gràcies al caràcter purament morfològic del concepte, resulta més clar el seu mesurament mitjançant tècniques de neuroanatomia estructural, com ara la ressonància magnètica (RM). Aspectes com ara mesurar anatòmicament el volum cerebral, l'atròfia cerebral, o bé quantificar el nombre de sinapsis o de ramificacions dendrítiques són mesuraments efectius de *reserva cerebral*. Per tal, però, de mesurar la *reserva cognitiva*, gran part dels estudis epidemiològics revisats fan ús de variables descriptives i latents de l'experiència vital del subjecte, com ara: el nivell d'ocupació i ingressos, la pràctica d'activitats lúdiques i socials cognitivament estimulants, la pràctica d'activitat física o bé el nivell d'educació (Stern, Y., 2009). Sobre aquesta última, cal destacar que la literatura científica estipula

com a millor indicatiu d'èxit educatiu el grau d'alfabetització que no pas els anys oficials d'escolarització, ja que l'alfabetització serà una variable més propera a la realitat sobre l'èxit educatiu adquirit. Alhora, el nivell d'educació també serà mesurable a partir del coeficient intel·lectual premòrbid de l'individu ja que, tot i que la intel·ligència tindrà un vessant genètic (intel·ligència innata) també en tindrà un d'adquirit (intel·ligència potencial).

A dia d'avui, però, diferents estudis han definit ja qüestionaris específics per a mesurar la *reserva cognitiva*. El més rellevant fins a la data és el *Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ)* de Valenzuela i Sachdev (2007), el qual mesura exhaustivament la *reserva cognitiva* en tres etapes (jove-adult, mitjana edat i majors de 65 anys) mitjançant la realització de diferents activitats subdividides en intel·lectuals i no intel·lectuals. És un test de 30 minuts de duració aproximada per el que resulta més complex d'aplicar clínicament.

D'altra banda, trobem un segon instrument anomenat *Florida Cognitive Activities Scale (FCAS)*, de Schinka, JA, et al. (2005), que vol mesurar l'activitat cognitiva al llarg de la vida del subjecte, i ho fa mitjançant la freqüència en què aquesta persona haurà dut a terme set activitats cognitives en cada període vital. La principal limitació d'aquesta escala és, però, la seva especificitat ja que la informació obtinguda sempre serà de caràcter prospectiu i, per tant, no serà el mateix preguntar a un individu de 70 anys sobre les activitats cognitives que ha realitzat en

la vellesa, que les que realitzà durant l'adolescència.

Finalment, al territori espanyol s'han realitzat altres qüestionaris per a mesurar la *reserva cognitiva* i així trobar un instrument de més fàcil administració en l'àmbit clínic. Concretament, el grup de recerca de l'Institut de Neurociències, l'Hospital Clínic i la Universitat de Barcelona (Ramis, L, et al. 2010) han desenvolupat un *Qüestionari de Reserva Cognitiva (CRC)*, el qual avalua diferents aspectes intel·lectuals dels subjectes mitjançant vuit ítems sobre les variables més rellevants en la formació de la reserva cognitiva segons la literatura prèvia: escolaritat de l'individu, escolaritat dels pares, cursos de formació, ocupació laboral, formació musical, idiomes, activitat lectora i jocs intel·lectuals. L'avançatge d'aquest qüestionari és, doncs, la seva fàcil i curta administració (aproximadament uns 2 minuts de mitja).

En resum, la mesura de la *reserva cognitiva* és possible però encara falta obtenir eines més precises, a causa de la falta de consens sobre les relacions entre *reserva cognitiva* i *lifestyles* positius, que en el següent apartat es tractarà d'exposar.

LIFESTYLES I RESERVA COGNITIVA: EVIDÈNCIES EPIDEMIOLÒGIQUES

Quan es parla de *lifestyles* i *reserva cognitiva*, la literatura es refereix als hàbits de vida d'un individu que són un reflex o *proxy* d'aquest concepte, de forma que els hàbits d'una persona són els que ens donaran informació molt valuosa sobre com promoure una millor *reserva cognitiva* en la població futura.

Tot i que encara no hi ha consens científic sobre quines són les variables més determinants respecte de la *reserva*, sí que hi ha una tendència a considerar el nivell d'educació com un dels factors més rellevants (Jones, RN, et al. 2011).

Així, encara que la relació entre *lifestyles* i *reserva cognitiva* no acaba de ser clara ja que resulta complex controlar totes les variables estranyes quan parlem d'hàbits en les persones, hi ha una gran bibliografia d'estudis que tracten d'avaluar-ne una evidència cada cop més significativa.

L'estudi precursor més important va ser l'estudi de les monges de Snowdon, D. (2003). En aquest, una mostra de 678 monges de diferents convents de les Germanes de Notre Dame dels Estats Units, van ser escolliades per a participar en aquest estudi longitudinal a causa de l'homogeneïtat dels seus estils de vida, la qual cosa, encara que la mostra no fos una representació del conjunt de la població, aportava la màxima reducció de les variables estranyes que poguessin confondre'n els resultats (homogeneïtat en nivell socioeconòmic, alimentació, tipus d'assistència mèdica, etc). L'estudi inicial, es volia focalitzar en la relació entre un estil de vida cognitivament actiu i un envelliment satisfactori (estudiant la longevitat, la prevenció per a la pèrdua de memòria,...). Tot i això, Jim Mortimer (2003) es va unir a l'estudi per estudiar la hipòtesi de la *reserva cerebral* en aquestes monges, per el que finalment aquestes van acceptar donar els seus cervells per al seu estudi *postmortem*, a banda de seguir les avaluacions cognitives i físiques pertinents cada any. L'estudi arribà a la conclusió que, presentar o no presentar símptomes de

demència dependrà de dos factors: el primer serà el grau de patologia present en el cervell, i el segon serà el grau de resistència cerebral davant l'expressió clínica de la mateixa (Snowdon, D. et al. 2003). Per tant, es van fer observacions, com ara que: les monges amb més alts nivells d'educació, mostraren un major grau de rendiment cognitiu en les tasques cognitives realitzades, tot i presentar un major dany cerebral després d'estudiar els seus cervells; també que aquestes monges amb més nivells educatius, van presentar menys manifestació clínica dels símptomes de la MA, tot i presentar una atrofia cerebral *postmortem* més avançada. (Snowdon, D. et al. 2003). Al mateix temps, es relacionà una major habilitat lingüística menor manifestada en una mostra d'escriptura (extreta dels diaris de les monges) i produïda en la joventut, podria preveure l'aparició de la MA, sempre i quan controlada aquesta associació per el nivell d'educació (Snowdon, D. et al. 1996); això suggeriria que la capacitat lingüística podria ser una de les variables que modularien l'aparició o progressió de la MA.

D'altra banda, l'estudi de les monges es va relacionar, com ja s'ha esmentat, amb la hipòtesi de la *reserva cerebral*. Així, s'observà que un baix nivell educatiu i aquest en interacció amb un volum cerebral menor, s'associaria amb la presència de demència, així com en la propensió de patir MA (els de més baix nivell educatiu i/o menor volum cerebral, eren quatre vegades més propensos a patir MA); tot això, doncs, suggereix que una educació superior, independentment o en combinació amb un major volum cerebral, podrien reduir el risc de manifestar clínica-

ment la MA durant la vellesa (Mortimer, J. et al. 2003).

En els últims cinc anys, però, s'ha anat avançant en aquest camp de recerca, realitzant diverses investigacions sobre aquestes hipòtesis tant en població sana com patològica, i així poder anar determinant aquelles *lifestyles* positius que beneficiarien la *reserva cognitiva*. Alguns exemples en serien els següents: molt relacionat amb l'educació, tenim que la complexitat laboral, i sembla ser que l'augment d'aquesta durant tota la vida s'associaria a un major rendiment cognitiu (Nyberg, L., et al., 2012; Helms, MJ., et al., 2008), però aquests efectes es veurien reduïts després de la jubil·lació (May, A., 2011).

D'altra banda, per exemple, en individus sans, Rovio, et al. (2010), demostra l'impacte positiu de l'exercici físic sobre el volum del cervell total, la substància grisa total i la densitat de la substància grisa a la regió del gir medial del lòbul frontal. Això indicaria que les persones més actives físicament, presentarien una capacitat de *reserva cerebral i cognitiva* major per a fer front a canvis neurològics. Al mateix temps, sobre els beneficis de l'exercici físic i també sobre el tipus d'alimentació, Scarmeas, N. (2009), va associar alts nivells d'exercici físic i d'adherència a la dieta mediterrània amb un menor risc de desenvolupar MA per 15 anys.

Sobre la importància d'una vida socialment activa, s'han estudiat diferents components socials en relació a la hipòtesi de la *reserva*, com ara l'aïllament social o sentiment de soledat, la consciència o l'evitació del dany. Per exemple, la soledat sembla relacionada amb una major incidència de la MA i

una taxa més elevada de deteriorament cognitiu lleu (Bennett, D., et al., 2014; Wilson, RS et al., 2007); alhora, s'han relacionat les diferents xarxes socials de la persona (fills, familiars i amics) amb una reducció de plaques senils i cabdells neurofibrilars, el que sembla mostrar que una millor i major xarxa social reduiria els efectes nocius de la MA, sobretot en etapes avançades (Bennett, D., et al., 2014; Bennett, D., et al., 2006).

Finalment, un únic estudi és el que ha trobat evidència significativa entre una mesura combinada de diverses variables d'estil de vida (èxit educatiu, complexitat laboral i compromís social), anomenada *Cognitive Lifestyle Score* (CLS) amb major densitat neuronal, suggerint un efecte neuroprotector en la incidència de la MA (Valenzuela, M., et al. 2011).

SUBSTRATS NEURALS DE LA RESERVA COGNITIVA I LA RELACIÓ AMB ELS LIFESTYLES POSITIUS

Actualment, encara no es disposen de suficients evidències sobre els substrats neurals de la *reserva cognitiva* i com els seus marcadors afecten el procés neurodegeneratiu des d'un punt de vista biològic; és per això que aquesta és una de les línies d'investigació més actuals. Alguns autors, com ara Stern, Y. (2009), suggereixen que aquest gran interrogant ha d'abordar-se similarment a l'estudi de les relacions entre cognició i envelliment, però focalitzant la línia d'investigació en la variabilitat individual, ja que és aquí on s'hi troba la clau del misteri. Per tant, el *focus* residirà en estudiar els mecanismes neuronals de les variables o marcadors que semblen reflectir els nivells de *reserva cognitiva* i que

hem anomenat amb anterioritat: nivell d'educació, d'ocupació, d'exercici físic i activitats socials, tipus d'alimentació, hàbits de son, etc.

La metodologia més emprada i eficaç per a profunditzar en els mecanismes neuronals d'aquestes variables associades a les hipòtesis de *reserva cerebral* i *reserva cognitiva* han estat la ressonància magnètica estructural i funcional (RM i RMf), així com la tomografia per emissió de positrons (TEP); aquestes tècniques, tot i que gran part s'han realitzat en estadis de repòs (el pacient no duu a terme cap tasca cognitiva) i en menys mesura en estats d'activació, han aportat una gran informació sobre els canvis estructurals i funcionals que experimenten les persones en funció de la seva *reserva cognitiva*. Per això, actualment s'estan utilitzant per a estudiar els marcadors de *reserva*, com per exemple relacionar nivells d'educació o d'activitats socialment estimulants, amb paràmetres com ara el volum encefàlic, l'atròfia cerebral, el flux sanguini cerebral o bé els nivells de glucosa, sigui en individus sans o en pacients. D'aquesta manera, les proves en neuroimatge ens permeten observar com es comporten cadascuna d'aquestes variables, i esbrinar així com poden estar encobrint o inclús bloquejant algunes neuropaties.

A continuació, es detallen alguns estudis en humans rellevants en els últims cinc anys al voltant dels mecanismes que podrien explicar el fenomen de la *reserva cerebral* i *cognitiva*, per després passar a valorar la línia d'investigació futura.

Mecanismes neurals que expliquen la hipòtesi de la reserva cerebral i cognitiva

D'una banda, seguint el *model passiu de reserva cerebral* proposat per Yaakov Stern (2009), diferents estudis en neuroimatge estructural han trobat evidències sobre canvis estructurals en els pacients en correlació amb la morfologia del seu cervell. En aquest sentit, Perneczky, et al. (2010) observen que pacients amb MA i major mida cerebral (estimat pel volum intracranial) correlaciona positivament amb un inici primerenc dels símptomes de la malaltia, així com un major risc de patir-la. Tanmateix, tot i que no es va observar una relació entre mida cerebral i rendiment cognitiu, sí que s'observà que a major atrofia cerebral en ancians amb MA, major rendiment cognitiu de l'individu. Per contra, però, altres estudis han fallat en relacionar atrofia cerebral (estimada per hiperintensitats a la substància blanca, tipus de lesió associada a la MA (Provenzano, FA., et al. 2013)), amb els possibles canvis provocats per una major *reserva cognitiva* (mesurada en anys d'educació i volum intracranial) (Christensen, et al. 2009).

D'altra banda, des del punt de vista del component actiu de la *reserva cognitiva*, però, deixen de ser rellevants els canvis cerebrals estructurals, per passar a discernir la forma en com es comporta el nostre cervell davant un procés neurodegeneratiu o neuropatològic, i com la *reserva cognitiva* podria modular aquest funcionament en població sana i patològica.

Per exemple, un recent estudi de la Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), ha observat estadis de trajectòries dependents de tres biomarcadors de la MA:

nivells de β -amiloide i proteïna tau en el líquid cefaloraquidi, imatges TEP de [18F] *Fluorodeoxyglucose* i imatges RM del volum hipocampal (Weiner, MW., et al. 2013). A arran d'aquesta investigació, autors com ara Lo, RY. i Jagust WJ., (2013) han volgut estudiar l'efecte de les variables representatives (o "marcadors indirectes") de la *reserva cognitiva* sobre el canvi longitudinal d'aquests tres biomarcadors de la MA i, així, determinar l'efecte d'aquestes en la progressió de la malaltia. Les troballes d'aquest grup d'investigació demostraven els efectes protectors dels marcadors de *reserva cognitiva* contra la progressió de la MA: per exemple, els nivells d'educació, ocupació i intel·ligència premòrbida desacceleraven el declivi del líquid cefaloraquidi en persones sanes i, la intel·ligència premòrbida també semblava tenir un efecte protector en persones amb MA. Aquestes dades, al mateix temps, estarien d'acord amb els resultats d'un altre estudi recent que relacionava un compromís de vida cognitiva activa amb una reducció de la deposició de β -amiloide (Landau, et al. 2012). Alhora, com que la deposició de β -amiloide és regulada sinàpticament (a major activitat sinàptica, major deposició de β -amiloide) (Cirrito, et al. 2005; Bero, et al. (2011), es proposa el paper de la *reserva cognitiva* per a donar eficàcia i flexibilitat en les xarxes neuronals dels individus, els quals utilitzarien així processos neuronals més eficients que requeririen menys activació sinàptica (eficiència neuronal o *reserva neuronal*) i, per tant, una deposició cerebral de β -amiloide més lenta (detectat en un declivi també més lent del líquid cefaloraquidi) (Lo, RY. i Jagust, WJ, (2013). Sembla ser, però, que aquest efecte neuroprotector

dels marcadors de *reserva cognitiva* apareix abans del deteriorament cognitiu (Lo, RY. i Jagust, WJ, (2013), per el que ens obre una porta a una intervenció cognitiva preventiva per a l'aparició de la MA, la qual hauria d'iniciar-se tant aviat com fos possible.

En relació a l'augment de l'eficiència neuronal en persones amb alts nivells de *reserva cognitiva*, trobem també les troballes del grup d'Arenaza-Urquijo, EM i Bartres, D. (2011), que va observar expressions més elevades de les connexions cerebrals en àrees del fusiforme i girus lingual en el grup amb MA en comparació al grup control; això, podria significar un reflex de *reserva cognitiva*, ja que suggeriria reorganitzacions compensatòries cerebrals en els pacients amb MA davant anomalies neuropatològiques en aquestes regions.

Alhora, el mateix grup va observar que la implementació neural de la *reserva cognitiva* implicava regions específiques del cervell i depenia de la població estudiada (població sana, amb deteriorament cognitiu lleu -DCL- o amb MA) i el domini cognitiu estudiat (llenguatge, memòria del treball, etc). Exemple d'això van ser les associacions entre *reserva cognitiva* i integritat de la substància blanca, on els correlats de la primera s'implementarien en àrees de la substància blanca anatòmicament diferents, en funció de la població estudiada (ancians sans, amb DCL o MA) (Arenaza-Urquijo, EM, et al. 2011; Bosch, B., et al. 2010). Aquesta troballa suggeriria una major capacitat per a fer front al dany cerebral, i encaixaria amb l'estudi de Teipel, SJ. et al. (2009) el qual, tot i no incloure un grup amb DCL, va observar que la població sana amb major educació, mostrava

la substància blanca més preservada en àrees del lòbul frontal medial i, en canvi, persones amb MA, mostraven un declivi d'aquesta; aquests estudis, doncs, estarien d'acord amb la hipòtesi de que la substància blanca podria contribuir en la capacitat de *reserva cognitiva* de les persones (Teipel, SJ., et al., 2009).

Tanmateix, també s'han relacionat els canvis en l'activitat cerebral en les àrees medial i lateral dels lòbuls frontals com a reflex de la *reserva cognitiva* en determinades tasques cognitives (Arenaza-Urquijo, EM. et al. 2011); una hipòtesi alternativa de la mà de Yaakov Stern (2009), estableix, però, que aquestes últimes regions podrien conformar una xarxa de *reserva cognitiva*, que controlaria diferents processos cognitius. Per tant, aquesta xarxa no estaria vinculada a processos cognitius determinats però sí amb la capacitat compensatòria de l'individu per a fer front a processos neurodegeneratius o propis de l'envelliment normal.

En resum, doncs, es pot observar que la *reserva cognitiva* estarà estretament relacionada amb mecanismes neurals que explicarien una major eficàcia i compensació neural per part dels cervells amb major reserva, tal com s'ha comentat a l'inici d'aquesta revisió en exposar els conceptes de *reserva neuronal* i *compensació neuronal*., però no queda clara si s'implementa regionalment o de forma general en diferents circuits neuronals.

CONCLUSIONS I LÍNIES FUTURES D'INVESTIGACIÓ

La present revisió ha volgut fer una aproximació a les implicacions en diferents nivells derivats de la relació entre *reserva cognitiva* i *lifestyles* que avui en dia la comunitat científica té damunt la taula. Tot i que al llarg de la selecció dels diferents estudis, s'han pogut observar limitacions ja que encara es manca de prou consens en els diferents nivells d'anàlisi que hem tractat, sí és cert que podem destacar determinats punts claus que cal tenir en compte.

En primer lloc, cal fer un pas enrere i comprovar si s'han respòs les qüestions de recerca o objectius de revisió. Sobre la primera, s'ha pogut definir clarament el concepte de *reserva cognitiva* i, tot i que els termes de *reserva cerebral* i *reserva cognitiva* s'utilitzen sovint indistintament, s'han evidenciat diferents estudis, tan epidemiològics com en neuroimatge, que estan d'acord amb les components passius i actius de *reserva* (models que l'expliquen).

En segon lloc, s'ha comprovat que és possible mesurar la *reserva cognitiva* i *cerebral*, tot i que les eines encara presenten moltes limitacions, que van lligades a la poca claredat que existeix actualment sobre les variables més rellevants associades als *lifestyles* positius que beneficiarien la *reserva cognitiva* i que, per tant, serien un reflex de la mateixa. La segona pregunta, doncs, aniria estretament relacionada amb la tercera: si no podem trobar evidències encara més robustes sobre els *lifestyles*, el mesurament d'aquest quedarà esbiaixat. Per tant, cal trobar eines per a dur a terme investigacions més pures,

que puguin controlar eficaçment la gran quantitat de variables estranyes que afectarien la interpretació dels resultats; aspectes com ara característiques de personalitat, aspectes genètics, emocionals, o sobretot la falta de comprovació objectiva de les activitats estimulants durant la vida de l'individu (informació prospectiva subjectiva que proporciona el subjecte) en serien un exemple.

Tanmateix, ens hem aproximat en certa mesura als substrats neurals que explicarien les diferents hipòtesis de *reserva*, per tal de tractar de respondre la quarta pregunta de la revisió. Cal destacar, que les dades existents són menors en estudis de neuroimatge però s'han pogut desentrellar conclusions realment interessants:

Sobre el component passiu de la *reserva cognitiva*, traduït en la hipòtesi de la *reserva cerebral*, considerem rellevants les evidències que relacionen la morfologia cerebral de l'individu amb el retràs de la manifestació clínica de la MA; és per això que, en aquest sentit, creiem important apostar per un desenvolupament neurològic òptim en la vida primerenca de la persona, ja que aquesta sembla que oferiria una protecció contra la patologia cerebral en l'edat avançada. Tot i que aspectes com ara la mida cerebral tenen components genètics, altres variables externes poden influir críticament en el desenvolupament neural en les primeres etapes de la vida (infeccions i inflamacions del SNC, nutrició, hàbits del son,...). Per tant, tot i el component passiu d'aquest model, els *lifestyles* de l'individu influiran des del primer moment del naixement en aspectes morfològics cerebrals, iniciant ja aquest magatzem de característiques positives que seria la *reserva cognitiva*.

Pel que fa al model actiu de *reserva cognitiva*, però, és molt important destacar no només la importància de les troballes en relació a una major eficiència i consolidació dels circuits neuronals i la seva capacitat compensatòria per a afrontar millor un dany, sinó també remarcar el seu component neuro-protector. En aquest sentit, cal encara investigar més la matèria, però resulta esperançador l'aparent relació entre *reserva cognitiva* i reducció de β -amiloide o amb altres mecanismes relacionats amb el dany de la substància blanca en regions que estarien segurament afectant el procés patològic. Per tant, ara que s'està avançant en el procés de detecció de la MA de forma precòç mitjançant diferents biomarcadors, cal insistir en la realització d'estudis recolzats amb neuroimatge, ja que avui en dia resulta impossible comprendre el fenomen de *reserva* i els *lifestyles* sense la informació *in vivo* de l'activitat i canvis del cervell.

En cinquè lloc, l'última pregunta girava entorn de la utilitat clínica de la *reserva cognitiva* ja que, al tractar-se d'un concepte purament hipotètic, es fa necessari extrapolar la teoria a la pràctica real. Des d'aquest punt de vista, ara per ara ja comença a tenir una aplicabilitat dins la consulta, ja que podem aproximar-nos a ella i mesurar-la mitjançant alguns dels diferents qüestionaris que estan disponibles; d'altra banda, al investigar sobre aquest concepte, no només ens servirà per a atendre totes aquelles persones amb MA, sinó que ens servirà per a avançar en altres neuropatologies (esclerosi múltiple, traumatisme craneoencefàlic, accident vascular cerebral, deteriorament cognitiu lleu,...) ja que la *reserva cognitiva* és extrapolable a qualsevol

dany cerebral o patologia amb afectació neurològica d'algun tipus (VIH, depressió, etc). Inclús, ja està actualment servint per a comprendre cervells sans, i el perquè, per exemple, una persona rendeix cognitivament millor que una altra (obrint portes a la neuroeducació, entre altres camps). En resum, doncs, la utilitat clínica de la *reserva cognitiva* és ara per ara infinita, tocant diferents aspectes d'intervenció, prevenció i promoció de la salut.

Finalment, no podem donar per acabada aquesta revisió si no fem una última esmena a una nova relació per al concepte de *reserva*. I és que, si més no, un cop s'ha observat que els mecanismes neurals de la *reserva cognitiva* estan estretament relacionats amb l'eficiència neuronal i la seva capacitat compensatòria davant un dany cerebral, és pràcticament impossible no pensar en la *plasticitat neuronal* i la possible relació d'aquesta amb la *reserva*. Ens plantejem, doncs, que si els *lifestyles* de les persones modulen la nostra capacitat de seguir funcionant normalment tot i presentar una neuropatia, o inclús presenten una possible capacitat neuroprotectora, de ben cert que aquests hàbits poden contribuir a la plasticitat del nostre cervell a mesura que ens adaptem al medi durant la nostra vida i ens enfrontem a les pertorbacions d'aquest. Alguns autors, com ara Jones, RN. et al. (2011), ja han considerat que la hipòtesi de la *reserva cognitiva* és consistent a la *teoria de la plasticitat neuronal de l'envelliment cognitiu* (Willis, Schaie i Martin, 2009) la qual postula que l'adaptació contínua al medi representarà el funcionament normal del cervell. Alhora, s'ha proposat també una relació amb la *teoria*

de bastides d'envelliment i cognició (STAC - Goh i el Parc, 2009), la qual defensa que la bastida (procés que implica l'ús i desenvolupament de circuits neurals complementaris i alternatius per arribar a una meta cognitiva) i el desenvolupament de xarxes neurals eficients seran beneficiades per la participació de les persones en activitats noves, com ara d'aprenentatge, exercici físic o entrenament cognitiu (Arenaza-Urquijo, E., et al. 2011; Goh i el Parc, 2009). Per tant, tot i que aquesta relació està poc desenvolupada en la literatura actual, sabem que la *reserva cognitiva* podria ser també un índex o un reflex de la *plasticitat neuronal* de l'individu.

Perquè si sabem que la *plasticitat neuronal* dels individus varia al llarg de la vida (és més evident a les etapes inicials i menor, però no absent, en etapes més avançades), podríem arribar a conèixer com varia també la *reserva cognitiva* al llarg de la vida, i quines serien les etapes de més potencial per al seu desenvolupament? Aquesta pregunta, doncs, la deixem en *standby* ara per ara mentre la ciència segueix el seu curs, però la considerem una qüestió prou interessant per a poder seguir descobrint noves pistes de cara a la prevenció de les neuropaties més prevalents i que tant ens preocupen avui en dia, així com per a aportar nova informació de cara a una millor qualitat de vida per a la població general.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

Arenaza-Urquijo, EM., Bosch, B., Sala-Llonch, R., Solé-Padullés, et al. (2011). Specific anatomic association between White matter integrity and cognitive reserve in normal and cognitively impaired elders. *Am J Geriatr Psychiatry* 19(1),

33–42. doi:10.1007/s10548-011-0195-9. [PubMed: 20808130]

Bennett, DA., Arnold, S. E., Valenzuela, MJ., B. et al. (2014). Cognitive and social lifestyle: links with neuropathology and cognition in late life. *Acta Neuropathologica*, 127(1), 137–50. doi:10.1007/s00401-013-1226-2. [PubMed: 24356982]

Bennett, DA., Schneider, JA., Arnold, SE., et al. (2011). The effect of social networks on the relation between Alzheimer's disease pathology and level of cognitive function in old people: a longitudinal cohort study. *The Lancet Neurology*, 5(5), 406–412. doi:10.1016/S1474-4422(06). [PubMed: 16632311]

Bero, AW., Yan, P., Roh, JH., et al. (2011). Neuronal activity regulates the regional vulnerability to amyloid- beta deposition. *Nat Neurosci.* 14(6), 750–756. doi:10.1038/nn.2801. [PubMed: 21532579]

Bosch, B., Arenaza-Urquijo, EM., Rami, L., et al. (2010) Multiple index analysis in normal aging, amnesic MCI and AD. Relationship with neuropsychological performance. *Neurobiol Aging*. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.02.004. [PubMed: 20371138]

Christensen, H., Batterham, PJ., Mackinnon, AJ., Anstey, KJ., et al. (2009). Education, atrophy, and cognitive change in an epidemiological sample in early old age. *Am J Geriatr Psychiatry* 17(3), 218–226. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181961a84. [PubMed: 19454848]

Cirrito, JR., Yamada, KA., Finn MB., et al. (2005) Synaptic activity regulates interstitial fluid amyloid-beta levels in vivo. *Neuron*. 48(6), 913–922. [PubMed: 16364896]

Del Ser, T., Hachinski, V., Merskey, H., et al. (1999). An autopsy-verified study of the effect of education on degenerative dementia. *Brain. A Journal of Neurology*, 122 (Pt12), 2309–19. [PubMed: 10581224]

Helms, M.J. i Plassman, B.L. (2008) Associations of job demands and intelligence with cognitive performance among men in late life. *Neurology*. 70 (19 pt 2), 1803–1808. doi: 10.1212/01.wnl.0000295506.58497.7e [PubMed: 18077796]

Jones, RN., Manly, J., Glymour, MM., et al. (2011). Conceptual and measurement challenges in research on cognitive reserve. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 17(4), 593–601. doi:10.1017/S1355617710001748. [PubMed: 21411036]

Kalpozos, G., Eustache, F., i Desgranges, B. (2008). Cognitive reserve and neural networks in normal aging and Alzheimer's disease. *Psychologie & Neuropsychiatrie Du Vieillessement*, 6(2), 97–105. doi:10.1684/pnv.2008.0120. [PubMed: 18556268]

Lifestyles positius i reserva cognitiva: implicacions cognitives, clíniques i biològiques.

- Katzman, R., Terry, R., DeTeresa, R., et al. (1988). Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Ann of Neurology*. 23(2), 138-44. [PubMed: 2897823]
- Lo, RY., i Jagust, WJ. (2013). Effect of cognitive reserve markers on Alzheimer pathologic progression. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 27(4), 343-50. doi: 10.1097/WAD.0b013e3182900b2b. [PubMed: 23552443]
- Landau, SM., Marks, SM., Mormino, EC., et al. (2012). Association of Lifetime Cognitive Engagement and Low beta-Amyloid Deposition. *Arch Neurol*. 69(5), 623-29. doi: 10.1001/archneurol.2011.2748 [PubMed: 22271235]
- May, A. (2011) Experience-dependent structural plasticity in the adult human brain. *Trends Cogn. Sci.* 15(10), 475-482. doi:10.1016/j.tics.2011.08.002. [PubMed: 21906988]
- Mortimer, JA., Snowdon, D. A., i Markesbery, W. R. (2003). Head circumference, education and risk of dementia: findings from the Nun Study. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(5), 671-9. doi:10.1076/j.cen.25.5.671.14584. [PubMed: 12815504]
- Nyberg, L., Lövdén, M., Riklund, K. et al., (2012), Memory aging and brain maintenance. *Trends in cognitive science*. 16(5), 292-305. doi: 10.1016/j.tics.2012.04.005. [PubMed: 22542563]
- Pernecky, R., Wagenpfeil, S., Lunetta, KL., et al.(2010). Head circumference, atrophy, and cognition: implications for brain reserve in Alzheimer disease. *Neurology*, 75(2), 137-142. doi:10.1212/WNL.0b013e3181e7ca97 [PubMed: 20625166]
- Provenzano, FA., Muraskin, J., Tosto, G., et al. (2014). White matter hyperintensities and cerebral amyloidosis: necessary and sufficient for clinical expression of Alzheimer disease?. *JAMA Neurol*. 70(4), 455-461. doi:10.1001/jama-neurol.2013.1321. [PubMed: 23420027]
- Rodríguez, M. i Sánchez, JL. (2004). Reserva cognitiva y demencia. *Anales de psicología*. 20: 175-186. [Recuperat de: http://www.um.es/analesps/v20/v20_2/02-20_2.pdf]
- Rovio, S., Spulber, G., Nieminen, LJ., Niskanene, E., et al. (2010). The effect of midlife physical activity on structural brain changes in the elderly. *Neurobiol Aging*. 31(11), 1927-1936. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.10.007. [PubMed: 19062136]
- Snowdon, DA., Kemper, SJ., Mortimer, JA., et al. (1996). Linguistic ability in early life and cognitive function and Alzheimer's disease in late life. Findings from the Nun Study. *JAMA*. 275(7), 528-32. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2004.06.019. [PubMed: 8606473]
- Snowdon, DA. (2003). Healthy aging and dementia: findings from the Nun Study. *Annals of Internal Medicine*, 139(5 Pt 2), 450-4. doi:10.7326/0003-4819-139-5_Part_2-200309021-00014 [PubMed: 12965975]
- Scarmeas, N., Luchsinger, JA., Schupf, N., Brickman, AM., et al. (2009) Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA*. 302(6), 627-637. doi: 10.1001/jama.2009.1144 [PubMed: 19671904]
- Schinka, JA., McBride, A., Vanderploeg, RD. et al. (2005). Florida Cognitive Activities Scale: initial development and validation. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 11(1), 108-16. doi:10.1017/S1355617705050125 [PubMed: 15686613]
- Steffener, J., i Stern, Y. (2012). Exploring the neural basis of cognitive reserve in aging. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1822(3), 467-73. doi:10.1016/j.bbadis.2011.09.012. [PubMed: 21982946]
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 8(3), 448-60. doi: 10.1017.S1355617701020240 [PubMed: 11939702]
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015-28. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004 [PubMed: 19467352]
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurology*, 11(11), 1006-12. doi:10.1016/S1474-4422(12)70191-6. [PubMed: 23079557]
- Tyas, SL., Snowdon, DA., Desrosiers, MF., et al. (2007). Healthy ageing in the Nun Study: Definition and neuropathologic correlates. *Age and Ageing*. 36(6), 650-655. doi: 10.1093/ageing/afm120 [PubMed: 17906306]
- Teipel, SJ., Meindl, T., Wagner, M., et al. (2009). White matter microstructure in relation to education in aging and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 17(3), 571-583. doi: 10.3233/JAD-2009-1077. [PubMed: 19433891]
- Tucker, AM. i Stern, Y. (2011). Cognitive reserve in aging. *Current Alzheimer Research*, 8(4), 354-60. [PubMed: 3135666]
- Valenzuela, M., Brayne, C., Sachdev, P., Wilcock, G., et al. (2011). Cognitive lifestyle and long-term risk of dementia and survival after diagnosis in a multicenter population-based cohort. *American Journal of Epidemiology*, 173(9), 1004-12. doi:10.1093/aje/kwq476. [PubMed: 21378129]
- Valenzuela, MJ. i Sachdev P. (2007). Assessment of complex mental activity across the lifespan: development of the Lifetime of Experiences Questionnaire (LEQ). *Psychol Med*,

Lifestyles positius i reserva cognitiva: implicacions cognitives, clíniques i biològiques.

37(7), 1015-25. doi:10.1017/S003329170600938X.
[PubMed: 17112402]

Wilson, RS., Krueger, KR., Arnold, SE., et al. (2007). Loneliness and risk of Alzheimer's disease. *Archives of General Psychiatry*. 64(2), 234–240. doi:10.1001/archpsyc.64.2.234. [PubMed: 17283291]

Weiner, MW., Veitch, DP., Aisen, PS., et al. (2012). The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: a review of papers published since its inception. *Alzheimer's & Dementia*. The Journal of the Alzheimer's Association, 8(1 Suppl), 1–68. doi:10.1016/j.jalz.2011.09.172. [PubMed: 22047634]