

Laura Jaqueline
Nava Gómez

Efecto de la D-serina sobre los cambios en las funciones cognitivas, la actividad locomotora y la conectividad funcional cerebral asociados con la edad

2023

Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina

Tesis:

Efecto de la D-serina sobre los cambios en las funciones cognitivas, la actividad locomotora y la conectividad funcional cerebral asociados con la edad

Presenta:

Laura Jaqueline Nava Gómez

Dirigida por:

Dra. Mónica Andrea López Hidalgo

Querétaro, Qro., agosto de 2023



Dirección General de Bibliotecas y Servicios Digitales
de Información



Efecto de la D-serina sobre los cambios en las
funciones cognitivas, la actividad locomotora y la
conectividad funcional cerebral asociados con la edad

por

Laura Jaqueline Nava Gómez

se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons
Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0
Internacional](#).

Clave RI: MEDCC-273046



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina
Doctorado en Ciencias en Biomedicina

“EFECTO DE LA D-SERINA SOBRE LOS CAMBIOS EN LAS FUNCIONES
COGNITIVAS, LA ACTIVIDAD LOCOMOTORA Y LA CONECTIVIDAD FUNCIONAL
CEREBRAL ASOCIADOS CON LA EDAD”

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de

Doctor en Ciencias en Biomedicina

Presenta:

Mtra. Laura Jaqueline Nava Gómez

Dirigido por:

Dra. En Ciencias Mónica López Hidalgo

Dra. Mónica López Hidalgo
Presidente

Dr. Sarael Alcauter Solórzano
Secretario

Dra. Nancy Hernández Chan
Vocal

Dra. Carmen Mejía Vázquez
Suplente

Dr. Julián Reyes López
Suplente

Centro Universitario,
Querétaro, Qro. agosto 2023
México

RESUMEN

El deterioro cognitivo asociado al envejecimiento comienza en la mediana edad y progresa lentamente durante el resto de la vida. Esta disminución se ha relacionado con la hipofunción del receptor NMDA y con una reducción de los niveles cerebrales de D-serina, su co-agonista endógeno. En el presente trabajo, abordamos si la suplementación con D-serina podría prevenir el detrimento de la flexibilidad cognitiva durante el envejecimiento. Para responder a esto, entrenamos a ratas Wistar macho jóvenes (de 6 meses), de mediana edad (de 18 meses) y viejas (de 24 meses) en una tarea de aprendizaje inverso. Las ratas de mediana edad y viejas muestran un mayor número de errores perseverativos durante la evaluación de la flexibilidad cognitiva en comparación con las ratas jóvenes. Sin embargo, las ratas que fueron suplementadas crónicamente con D-serina (2 meses antes de la prueba de flexibilidad cognitiva) no mostraron diferencias en esta tarea en comparación con las ratas jóvenes. Asimismo, utilizamos resonancia magnética funcional para explorar la conectividad funcional cerebral en estado de reposo de las áreas cerebrales relacionadas con la flexibilidad cognitiva. Los grupos de mediana edad y viejas tuvieron una reducción significativa en la conectividad funcional cerebral entre la corteza frontal y la corteza retrosplenial y de manera similar entre la corteza frontal y la corteza cingulada. Por otro lado, la suplementación de D-serina mejoró la actividad locomotora en las ratas viejas, mejorando la distancia y la velocidad de estos animales. Así como se observó con el comportamiento, la suplementación con D-serina evitó una disminución en la conectividad funcional cerebral de las ratas viejas, haciéndolas comparables con las ratas jóvenes. En conclusión, la D-serina revierte la disminución la conectividad funcional cerebral y la flexibilidad cognitiva además de modular la actividad locomotora en ratas de mediana edad y en las viejas, haciéndolas comparables a las ratas jóvenes.

(Palabras clave: D-serina, NMDAR, Envejecimiento, RMf)

ABSTRACT

Aging-associated cognitive decline starts in middle age and slowly progresses through the rest of life. This decline has been related to an NMDAR hypofunction and a reduction of the brain levels of D-serine, the endogenous NMDAR co-agonist. In the present work, we address if D-serine supplementation could prevent the detriment of cognitive flexibility during aging. To answer this, we trained young (6-month-old), middle-aged (18-months-old), and aged male rats (24-month-old) in a reversal-learning task. Middle-age and aged rats display more perseverative errors during the reversal phase in comparison with young rats. However, rats that were chronically supplemented with D-serine (2 months before the cognitive flexibility test) showed no differences in cognitive flexibility when compared with young ones. Furthermore, we explored functional brain connectivity of areas related to cognitive flexibility using fMRI with a 7T Bruker magnetic resonance imaging scanner . The middle-age and aged groups had a significant reduction in the functional connectivity between frontal and retrosplenial cortex, and frontal and cingulate cortex. On the other hand, D-serine supplementation improved locomotor activity in old rats, improving the distance and speed of these animals. As occurs with behavior, D-serine supplementation prevented a decrease in functional connectivity making them comparable to young rats. In conclusion, D-serine prevents a decrease in functional connectivity as well as cognitive flexibility in middle-aged and aged rats, making them comparable to young rats.

(Keywords: D-serine, NMDAR, Aging, fMRI)

DEDICATORIAS

Este trabajo va dedicado a las personas que han estado conmigo durante todo mi camino.

A mi familia, que es mi más grande y hermosa bendición. A mis tías, tíos, primas, primos, sobrinos y sobrinas, quienes fueron un motivo para avanzar y crecer.

Especialmente, quiero dedicar esto a:

Mi abuelita, el origen de todo, quien con su esfuerzo y amor comenzó a cambiar las cosas y a pintar un futuro mejor para las mujeres de su linaje. Gracias por tu valentía y tu lucha que me permitieron estar aquí hoy. Infinitamente agradecida por ti, te admiro, te respeto y te amo siempre.

Mi mamá, el sol de mis días, mi *perfect fan* y la persona a quien le debo todo. Todo lo bueno que hay en mí, lo sembraste y lo cuidaste tú. Gracias mami, te amo siempre <3

A mi papá, mi gran consejero y amigo. A ti mi refugio, mi fuerza y mi diaria compañía.

A mi MVP, la luz hacia mi alma, mi mejor amigo, y quien ha crecido conmigo, quien ha estado en las buenas, en las malas, la salud, la enfermedad y todo. Gracias por cuidarme y amarme como yo a ti, Pepito <3

Para Khai, el ser vivo que me salvó la vida, quien agrandó mi corazón y es mi ángel en la tierra.

A mis compañeras de viaje y mejores amigas Není, Kristian, Karen, Sagui, Liz y Grecia <3 por su cariño, su apoyo, por las risas y la alegría que dan a mi vida, las quiero millones.

A los seres humanos-hermanos que menos odio y más quiero/amo/adoro de todo el mundo David Bárcenas y Emir Herrera :D <3

A mis amigas nuevas, que me dieron su cariño, su comprensión, su apoyo y su amor, haciendo mis días mejores en una ciudad nueva, Gaby Santana, Pao Rodríguez, Mayra Torres, Vero López, Gaby Cárdenas, María José Olvera y Gaby Maldonado.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Autónoma de Querétaro y al CONACyT por la beca 472970 (L.J.N.G). A los apoyos: Ciencia de Frontera 171874 (M.L.H.), Problemas Nacionales 2132 (M.L.H.), PAPIIT-DGAPA IA208120 (M.L.H.), 34 PAPIIT-DGAPA IA208022 (M.L.H.).

Al Instituto de Neurobiología, al LANIREM y a la ENES-Juriquilla de la Universidad Nacional Autónoma de México.

A mi asesora, la Dra. Moni, por su paciencia, su constante apoyo dentro y fuera de la academia, gracias infinitas por enseñarme un mundo nuevo y maravilloso. Gracias por contagiarme tu pasión y por dejarme ver a la científica y a la mujer que hay en ti.

Al Dr. Sarael Alcauter, por su ejemplo, su apoyo y su trabajo, Por ser un excelente ser humano y un científico ejemplar. Gracias Doc., lo admiro con el corazón, sin usted esto no habría sido posible.

A la Dra. Carmen Mejía, por haber intervenido en el momento más crítico de todos, por salvarme y dejarme ver lo mucho que me faltaba crecer y por ser partícipe activa de mi desarrollo profesional.

A la Dra. Nancy Hernández, por sus interesantes preguntas, por enriquecer este trabajo, por hacerme preguntarme más, entender más y ayudarme a mejorar mucho profesionalmente.

Gracias también al Dr. Juan Ortiz, por enseñarme, aconsejarme e instruirme. Por apoyarme, por confiar en mí y por acompañarme desde el día 1. Gracias, gracias, gracias.

Al Dr. Gerardo Rojas Piloni, por permitirme el espacio para desarrollar mi trabajo, por sus palabras de aliento y por ser un ejemplo de perseverancia y responsabilidad.

A mis compañeras de laboratorio, especialmente a Isnarhazni Calero y Bárbara Vázquez por su arduo trabajo en el entrenamiento y evaluación de los animales. Asimismo, a Frida, Angélica, Alejandro y Jonathan por su esfuerzo diario y su continua retroalimentación. Al lab sensorimotor Rafa, Pao, Vero y Moi, por su enorme apoyo, gran ejemplo de trabajo e indiscutible inteligencia, a Cutberto Dorado, por continuo apoyo.

Especial agradecimiento también para, Rafael Olivares, Nydia Hernández, Leopoldo González Santos, Ericka de los Ríos, Alejandra Castilla, Martín García Servín y Deisy Gasca Martínez por brindar asistencia técnica.

ÍNDICE

1.INTRODUCCIÓN.....	9
2. ANTECEDENTES.....	11
2.1 ENVEJECIMIENTO.....	11
2.2 FUNCIONES COGNITIVAS Y ACTIVIDAD LOCOMOTORA.....	12
2.2.1 Flexibilidad cognitiva.....	14
2.2.2 Atención.....	15
2.2.3 Actividad locomotora.....	17
2.2.4 Papel de los receptores NMDA en la disminución de las funciones cognitivas que se asocian con la edad.....	19
2.2.5 Cambios morfológicos en el SNC que ocurren por efecto del envejecimiento..	20
2.3.D-SERINA.....	21
2.3.1 Síntesis de la D-serina.....	21
2.3.2 Farmacocinética y farmacodinamia de la D-serina.....	22
2.4. CONECTIVIDAD FUNCIONAL CEREBRAL POR RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL.....	25
2.4.1 Resonancia magnética funcional.....	26
2.4.2 Conectividad funcional cerebral.....	26
2.4.3 Conectividad funcional cerebral en ratas.....	29
2.4.4 Conectividad funcional cerebral en ratas durante el envejecimiento.....	31
3. HIPÓTESIS.....	32
4. OBJETIVOS.....	32
4.1 Objetivo General.....	32
4.2 Objetivos específicos.....	32
5. MATERIALES Y MÉTODOS.....	33
5.1 Muestra.....	33
5.2 Consideraciones éticas para uso de animales.....	33
5.3 Descripción de los procedimientos.....	34
5.3.1 Entrenamiento.....	34
5.3.2 Evaluación de la flexibilidad cognitiva.....	35
5.3.3 Evaluación de la atención.....	36
5.3.4 Evaluación de la actividad locomotora.....	36
5.3.5 Protocolo de resonancia magnética funcional.....	36
5.3.6 Análisis estadístico.....	38
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	39
6. CONCLUSIONES.....	55
7. REFERENCIAS.....	56

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1 Áreas cerebrales involucradas con la atención y la flexibilidad cognitiva en la rata.
- Figura 2 Representación esquemática del receptor NMDA
- Figura 3 Esquema de la síntesis de la D-serina
- Figura 4 Curva representativa de la farmacocinética de la D-serina administrada por vía oral
- Figura 5 Representación esquemática de los principios básicos de la técnica de RM
- Figura 6 Origen de la señal BOLD y conectividad funcional cerebral en estado de reposo
- Figura 7 Diseño experimental de las evaluaciones conductuales.
- Figura 8 Protocolo de Resonancia magnética
- Figura 9 La suplementación con D-Serina revierte la disminución de la flexibilidad cognitiva asociada al envejecimiento
- Figura 10 La disminución de la conectividad funcional cerebral por el envejecimiento se revierte mediante la suplementación crónica de D-serina.
- Figura 11 La D-serina hace que la conectividad funcional cerebral sea relevante para el rendimiento de la flexibilidad cognitiva.
- Figura 12 La D-serina no afectó los componentes de la atención disminuidos con la edad.
- Figura 13 La D-serina modula la actividad locomotora en ratas viejas

ABREVIATURAS

ANOVA	Análisis De Varianza
BOLD	<i>Blood Oxygen Level Dependent</i>
Cing	Cíngulo
C_{max}	Concentración Plasmática Máxima
DTI	Imagen por tensor de difusión
DMN	<i>Default mode network</i>
FrA	Corteza frontal de asociación
FC	Flexibilidad Cognitiva
ISO	Isoflurano
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
NMDA	N-Metil D-Aspartato
PET	Tomografía por emisión de positrones
RM	Resonancia Magnética
RMf	Resonancia Magnética Funcional
ROIs	Regiones de interés
rs-fMRI	Conectividad funcional cerebral en estado de reposo
RSCx	Corteza Retrosplenial
SNC	Sistema Nervioso Central
Str	Estriado
TE	Tiempo de reacción
T_{1/2}	Vida Media

TR	Tiempo de reacción
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONU	Organización de las Naciones Unidas
UN DESA	Departamento de Asuntos Económicos y Sociales de las Naciones Unidas

1.INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de Naciones Unidas (ONU) proyecta un aumento significativo en el número de personas mayores de 60 años en las siguientes décadas a nivel mundial. La población envejecida pasará de ser de alrededor de 962 millones en 2017, a un aproximado de 2.1 mil millones en 2050 (ONU, 2015; OMS, 2015; UN DESA, 2017). En México, el comportamiento poblacional será similar y se calcula que esta población ascienda de 9 a 15 millones (González, 2015).

El proceso de envejecimiento implica cambios morfológicos y funcionales que llevan al deterioro cognitivo, a modificaciones en la conectividad funcional cerebral y a disminuciones en la actividad locomotora en la mayoría de los sujetos envejecidos, incluso cuando no tienen una patología (Ma et al., 2006; Starr et al., 1997). Estas disminuciones son factores limitantes que comprometen la autonomía en las actividades de la vida diaria de las personas mayores. El análisis de las intervenciones farmacológicas que permitan reducir o revertir los declives estructurales y funcionales relacionados con la edad es fundamental para mejorar la calidad de vida de las personas mayores.

El objetivo principal de este estudio fue evaluar el efecto de la administración oral crónica de D-serina, el co-agonista endógeno de los receptores de N-Metil D-Aspartato (NMDA), sobre las funciones cognitivas, la conectividad funcional cerebral y la actividad locomotora. Estudiamos el envejecimiento en ratas de mediana edad (18 meses) y viejas (24 meses) suplementadas con D-serina para mantener la función de los receptores NMDA y así prevenir cambios morfológicos y funcionales relacionados con el envejecimiento.

La flexibilidad cognitiva implica la facultad de adaptar el comportamiento para dar una respuesta adecuada en un entorno cambiante (Harada et al., 2013). Esta función es necesaria para aprender nuevas habilidades, adaptar el comportamiento a nuevas situaciones y para la resolución de problemas novedosos, algunas

habilidades que disminuyen o se pierden con el envejecimiento (Berry et al., 2016a; Salthouse, 2009).

En general, la flexibilidad cognitiva implica la capacidad de poder elegir y cambiar entre conjuntos de respuestas, corregir errores y generar estrategias para resolver un problema (Scarmeas et al., 2003). La disminución de esta función cognitiva se asocia con un comportamiento persistente, en el que un individuo continúa siguiendo la misma regla o comete el mismo error incluso cuando no tiene éxito en la tarea que realiza o es evaluado.

La flexibilidad cognitiva depende de procesos como el procesamiento de la información, el control de la atención, el comportamiento dirigido a objetivos, la inhibición y la memoria de trabajo (Serrien & O'Regan, 2019). Estas funciones se asocian a su vez con la organización de redes cerebrales a gran escala ya sea en vigilia o en estado de reposo (Guye et al., 2010; Soldan et al., 2021) y su distribución se modifica con la edad en los humanos (Madden et al., 2010; Naglieri & Goldstein, 2014).

Las ratas Wistar (*rattus norvegicus*), tienen redes cerebrales homólogas con los humanos que también se asocian funciones cognitivas (Ferrari et al., 2012; Lu et al., 2012; F. Zhao et al., 2008). En particular, en animales con deterioro cognitivo existen adaptaciones de la conectividad funcional cerebral que involucran áreas del cerebro como la corteza retrosplenial (Ash et al., 2016).

La corteza retrosplenial y otras regiones del cerebro relacionadas con la flexibilidad cognitiva como la corteza prefrontal, la corteza orbitofrontal, la corteza cingulada y el hipocampo tienen una expresión importante de los NMDAR (Monosov et al., 2020; Yin et al., 2015). La activación de los NMDAR requiere la unión de Glutamato y D-serina sus sitios de unión específicos en sinapsis glutamatérgicas en estas regiones (Le Bail et al., 2015; Marquardt et al., 2019; Dallerac et al., 2020) .La concentración y el contenido de D-serina en el cerebro disminuyen con el envejecimiento (Junjaud et al., 2006; Potier et al., 2010) lo que conduce a la hipofunción de los NMDAR, a la

reducción de la complejidad dendrítica y al deterioro cognitivo (Lin et al., 2014; Rowland et al., 2005) .

El presente trabajo examina el efecto de la administración crónica de D-serina sobre los cambios conductuales y funcionales asociados con la edad mediante el análisis de la conectividad funcional cerebral en estado de reposo, la evaluación de las funciones cognitivas y la evaluación de la actividad locomotora.

2. ANTECEDENTES

2.1 ENVEJECIMIENTO

El envejecimiento es un proceso dinámico, multifactorial, progresivo e inherente a todos los seres vivos que involucra factores genéticos, físicos y ambientales (Benayoun et al., 2015; Goldspink, 2012; Keller & Engelhardt, 2013). A nivel mundial, la proporción de personas envejecidas en 2015 era del 12% y se espera que para 2050 sea del 22%, por tanto, se proyecta que el número de personas envejecidas en el mundo sea de más de 2 mil millones de personas (OMS, 2022). Este aumento en la longevidad humana se asocia con mejoras en los servicios de salud, a estilos de vida más saludables, mejoras en la dieta y al desarrollo de vacunas y tratamientos médicos que disminuyen la mortalidad en la infancia o en la adultez joven y al control de enfermedades crónico-degenerativas (Gaigbe-Togbe et al., 2022).

En el ser humano, el envejecimiento inicia alrededor de los 30 años (Elliott et al., 2021; Zannas, 2019) y se considera como población envejecida a aquella que tiene más de 60 años (Bloom & Luca, 2016). Durante este proceso disminuye la función de sistemas, tales como el sistema cardiovascular, el sistema muscular (Lee et al., 2021), el sistema digestivo (Camilleri, 2022), el sistema renal (Yamaguchi et al., 2021) y el sistema nervioso central (Glorioso & Sibille, 2011).

Respecto al sistema nervioso central, es destacable que existe una disminución del volumen total del cerebro, del grosor cortical (Lemaitre et al., 2012) y de los procesos de la neurogénesis (Dayna 2016). A la vez, hay un ensanchamiento del área ventricular lateral (Kwon et al., 2014), presencia de surcos corticales más pronunciados (Jin et al., 2018) adelgazamiento de la corteza temporal, de la corteza cingulada anterior y del giro fusiforme (Zhuang et al., 2022).

Los efectos del envejecimiento son variables entre los individuos (Cabeza et al., 2018; Curiati et al., 2009; Xia et al., 2020). Además de la edad cronológica, existen variables psicológicas y socioculturales (Alvarado A & Salazar M, 2014; Harada et al., 2013) que pueden influir e incluso determinar el deterioro asociado al envejecimiento (Geoffrey S., 2016). Por ejemplo, las actividades recreativas fuera de casa, tener un trabajo, estar integrados con redes sociales fuertes (constante contacto con familia, vecinos, amigos), disminuye las probabilidades de experimentar un deterioro general en el funcionamiento cognitivo (Deaton et al., 2007; García-peña et al., 2017; Guidi et al., 2015; T. Lin et al., 2017; Shoji et al., 2016). Asimismo, individuos con mayor escolaridad, tienen mayor grosor cortical y obtienen mejores puntajes en evaluaciones de memoria episódica (Angel et al., 2010; SJ et al., 2010).

Por otro lado, factores biológicos como el estrés oxidativo, la neuroinflamación, la glicosilación de las proteínas y la disminución del funcionamiento de la micro y macroglía para mantener la homeostasis (Cui et al., 2012; Pizza et al., 2011; Soreq et al., 2017; Soultoukis & Partridge, 2016; Sparkman & Johnson, 2008) resultan en la disminución de la locomoción y la disminución en las funciones cognitivas (Caçola et al., 2013; Salthouse et al., 2003). A continuación, se abordarán con más detalle estos últimos dos factores.

2.2 FUNCIONES COGNITIVAS Y ACTIVIDAD LOCOMOTORA

El deterioro de las funciones cognitivas asociado al envejecimiento es muy heterogéneo (Harada et al., 2013; Lowsky et al., 2014). En el envejecimiento patológico, hay una pérdida severa de las funciones cognitivas, se desarrollan

enfermedades neurodegenerativas y se generan demencias como la de tipo Alzheimer (Berchtold & Cotman, 2009). Por el contrario, en el envejecimiento no patológico (Fernández-Ballesteros et al., 2012; Mesquita et al., 2021) existen fenómenos de resistencia y resiliencia que permiten conservar en mayor medida las funciones cognitivas (Bastos Leite et al., 2004; Montine et al., 2019).

De manera particular, en el envejecimiento no patológico, existen algunos mecanismos compensatorios que se asocian con el éxito en el desempeño de tareas de carácter cognitivo (Goldstein et al., 2014). Por ejemplo, los adultos mayores (65 años y más) y los jóvenes utilizan la corteza prefrontal durante la atención selectiva, sin embargo, los adultos mayores tienden además a utilizar regiones contralaterales de la corteza prefrontal, proceso que se conoce como la reducción de la asimetría hemisférica con el envejecimiento (Madden et al., 2010). Otro mecanismo compensatorio observado con neuroimagen funcional es la teoría del modelo de cambio de posterior a anterior durante el envejecimiento (PASA, por sus siglas en inglés). Este modelo sugiere que existe una reducción relacionada en la actividad occipital debido a la edad que se acompaña de una mayor actividad frontal (Davis et al., 2008; Luo et al., 2019; Tsvetanov et al., 2015; H. Zhang et al., 2017). Estos cambios en la actividad funcional de regiones cerebrales permiten a los adultos mayores tener éxito en las tareas cognitivas evaluadas.

Sin embargo, a pesar de estos mecanismos compensatorios, funciones como la memoria, la velocidad de procesamiento y el razonamiento disminuyen progresivamente conforme envejecemos (Reichert et al., 2016; Salthouse, 2019; van de Vijver et al., 2014) y también existen afectaciones en el aprendizaje y en las funciones ejecutivas (Cutler et al., 2021; Ferguson et al., 2021). De acuerdo con la teoría de inteligencia de Cattell (Cattell, 1963) las funciones anteriores pertenecen a la cognición fluida que incluye habilidades que requieren adaptación a nuevas situaciones, lo cual es observable en conjunto en un proceso cognitivo llamado: flexibilidad cognitiva.

2.2.1 Flexibilidad cognitiva

La flexibilidad cognitiva se define como el ajuste rápido del comportamiento de acuerdo con reglas cambiantes (Harada et al., 2013), así como la habilidad para alternar entre diferentes tareas y decidir entre diferentes opciones (Uddin, 2021). Esta capacidad es indispensable para la supervivencia y se encuentra evolutivamente conservada en diferentes especies tales como moscas (Mancini 2019) peces (Vila Pouca, 2021), aves (Bond 2007) roedores (Cooper 2021), y primates no humanos (Lacreuse, 2018).

Una adecuada flexibilidad cognitiva requiere de habilidades como cambiar entre sets de respuestas, corregir errores y generar estrategias de adaptación (Anderson et al., 2008). Los principales sistemas de neurotransmisión involucrados en la flexibilidad cognitiva son colinérgicos (Cammarata & de Rosa, 2022; Ragozzino et al., 2012), dopaminérgicos (Berry et al., 2016b; Radke et al., 2019; van Holstein et al., 2011) y glutamatérgicos (Hyer et al., 2021; Jett et al., 2017a; Nikiforuk et al., 2010; Stefani & Moghaddam, 2010) y la falta de flexibilidad cognitiva es una característica en enfermedades psiquiátricas que involucran a estos sistemas, como el trastorno de ansiedad generalizada (J. K. Lee & Orsillo, 2014) el trastorno obsesivo compulsivo (Rosa-Alcázar et al., 2020), la esquizofrenia (Champagne-Lavau et al., 2012; Thoma et al., 2007) , trastornos por abuso de sustancias (Stalnaker et al., 2009), enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson (Grospe et al., 2018) y la enfermedad de Alzheimer (Rorabaugh et al., 2017).

Por otra parte, la evaluación de la flexibilidad cognitiva en distintas edades ha revelado que esta función se encuentra disminuida durante el envejecimiento (Axelrod et al., 1993; Mathias et al., 2007), observándose un incremento en el tiempo de reacción (Gajewski et al., 2010) y un aumento en los errores perseverativos (Gullstrand et al., 2022; Lacreuse et al., 2018). De manera conductual, este decremento corresponde a algunas dificultades de los adultos mayores para adaptarse al uso de nuevas tecnologías, adquirir nuevos hábitos o

interactuar con sistemas digitales, (Mearin et al., 2007) comprometiendo la independencia y la autonomía de las personas mayores.

La flexibilidad cognitiva se asocia con la integridad de áreas cerebrales como el cíngulo dorsal anterior que permite que exista una menor interferencia de estímulos irrelevantes al realizar una tarea de flexibilidad cognitiva (Grospe et al., 2018) la corteza prefrontal medial que codifica la información de retroalimentación en la tarea y permite el cambio de respuesta (Spellman et al., 2021) y la corteza orbitofrontal, en la que hay una importante participación de la señalización por citocinas en esta corteza para permitir una conducta adaptativa a nuevos estímulos (Donegan et al., 2014). En este sentido, Dajani y Uddin describieron patrones de conectividad cerebral en estado de reposo utilizando resonancia magnética funcional (RMf) que sugieren una participación importante de la corteza dorsal anterior, la corteza cingulada, la corteza prefrontal dorsolateral y ventrolateral, la ínsula dorsal anterior, el lóbulo parietal superior y la unión frontal interior con la flexibilidad cognitiva (Dajani & Uddin, 2015). Para que pueda realizarse con eficacia, la flexibilidad cognitiva requiere de la participación de otras funciones como, la inhibición y la memoria de trabajo y la atención (Hanania & Smith, 2010; Schuch et al., 2020; Vandierendonck, 2021), esta última función se abordará en el siguiente apartado.

2.2.2 Atención

La atención es un proceso cognitivo complejo que consiste en dirigir los sentidos hacia un estímulo novedoso (Daffner et al., 2000) o saliente (Hadas et al., 2016) y a su vez en enfocarse en un estímulo específico mientras se ignoran otros estímulos (Naglieri & Goldstein, 2014). La atención requiere que un estímulo sensorial sea detectado y que se genere una respuesta conductual coordinada (Battich et al., 2020). Esta función se compone diversos procesos, como la habilidad de sostener la atención a lo largo del tiempo (Robbins, 2002; Sarter et al., 2001), la habilidad de atender de manera selectiva a un conjunto de estímulos mientras se ignora otros (Lin et al., 2020), y a la capacidad de cambiar entre diversos conjuntos de estímulos/tareas (Haro et al., 2022). Las características relevantes para evaluar la

atención son el tiempo de reacción (Reigal et al., 2019) la detección de señales/pistas (MacQueen et al., 2018), la discriminación de estímulos irrelevantes (Lange, 2005) , la posibilidad de cambiar entre diversos estímulos (Lieu et al., 2021) y los errores cometidos (Gendle et al., 2003).

Los principales neurotransmisores relacionados con la atención son la acetilcolina (Hasselmo & McGaughy, 2004; Hoff et al., 2007), la dopamina (Dang et al., 2012), la norepinefrina (Beane & Marrocco, 2004) y el glutamato (Lehohla et al., 2004). Por otra parte, las principales estructuras cerebrales que permiten la atención son la corteza prefrontal (Bloem et al., 2014; de la Peña et al., 2021), el área ventral tegmental (Flores-Dourojeanni et al., 2021), el estriado (H. J. Zhang et al., 2021), el tálamo (de Bourbon-Teles et al., 2014), el cíngulo anterior (Weissman et al., 2003, 2005) y la corteza retrosplenial (Nelson et al., 2014; Powell et al., 2017). La atención se encuentra disminuida en algunos trastornos y enfermedades mentales como el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (Hong et al., 2022), la esquizofrenia (Morris et al., 2013), el trastorno bipolar (Streicher et al., 2020), el autismo (Emmons et al., 2022) y el trastorno depresivo mayor (W. Zhao et al., 2021).

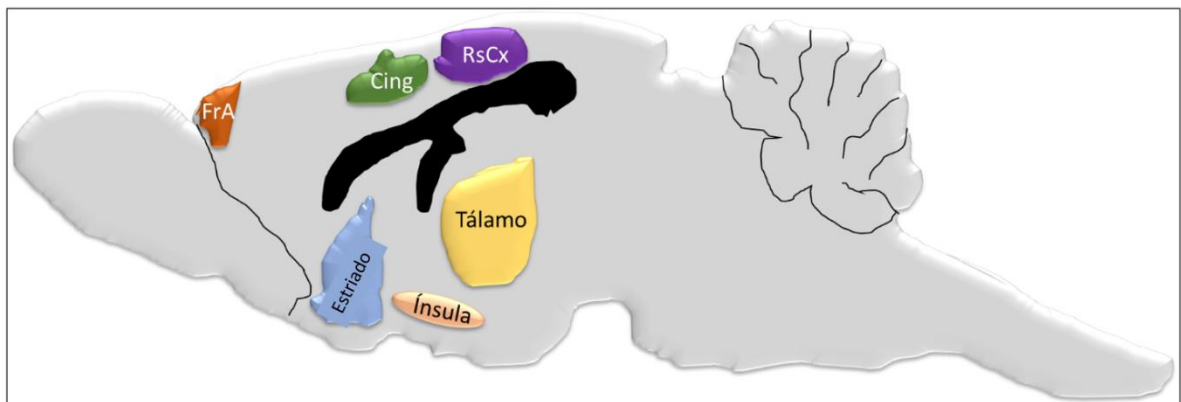


Figura 1. Áreas cerebrales involucradas en la atención y la flexibilidad cognitiva en la ratona. La atención y la flexibilidad cognitiva dependen de la activación de algunas áreas anatómicas como la corteza prefrontal (PFC) (Kim et al., 2011) el estriado (STR) (Bissonette & Roesch, 2017; Klanker et al., 2013), la corteza insular (ínsula) (Menon & Uddin, 2010; Varjačić et al., 2018) el tálamo (Marton et al., 2018; Rajeev et al., 2018) la corteza cíngula (ACC y DCC)

(Oemisch et al., 2015; Voloh et al., 2015) y *la corteza retrosplenial (RSC)* (Hermans et al., 2018; Powell et al., 2017).

Por otro lado, la atención también es una función que se ve afectada por el envejecimiento. Cuando se comparan dos grupos de adultos (55-59 años vs 60-65 años) se observan diferencias entre ellos, teniendo un menor desempeño los más viejos en la capacidad de atención inmediata, la selectividad de estímulos, la capacidad para inhibir la interferencia de señales no pertinentes y el cambio de atención de un conjunto de estímulos a otros (Commodari & Guarnera, 2008). También se ha reportado que sujetos de entre 55 a 65 años presentan una disminución en la capacidad de atención inmediata simple, la selectividad, la capacidad para inhibir la interferencia de señales irrelevantes y el cambio atencional (Commodari, 2016).

La atención se encuentra disminuida junto con factores de carácter sensorial, como alteraciones en la estructura y función de las regiones cerebrales que median la entrada visual (Chou et al., 2013) o de carácter motor, como el equilibrio, la postura o la caminata. (Woollacott & Shumway-Cook, 2002). Se ha descrito que la velocidad de la marcha se reduce de manera significativa cuando las personas tienen que resolver un problema (Holtzer et al., 2006) o realizar una tarea atencional (Holtzer et al., 2012) e incluso cuando se genera habla espontánea (Plummer et al., 2020).

Además, se ha demostrado que las personas con declive cognitivo son más lentas en tareas en las que se pide tener movimientos complejos al caminar, como aumentar la velocidad del paso o dar pasos estrechos (Rosso et al., 2019). En el siguiente apartado se abordan con más profundidad las características de la actividad locomotora.

2.2.3 Actividad locomotora

El movimiento espontáneo es una característica que refleja bienestar y salud de los individuos (An et al., 2020; Caldwell et al., 2021). La inactividad de humanos y animales se asocia con problemas de estrés y depresión (Young et al., 2015), además, personas con déficits cognitivos, presentan mayor dependencia de otras

personas para realizar actividades básicas e instrumentales de la vida diaria y un peor desempeño psicomotor (Morais et al., 2019).

Durante el envejecimiento, la capacidad locomotora disminuye y esto se relaciona con distintos factores, por ejemplo, la atrofia del músculo esquelético (Gomes et al., 2017) la degeneración de la unión neuromuscular (Terme Euganee, 2016), la pérdida de fuerza, de elasticidad y de resistencia, así como una incapacidad para regenerar el músculo y los huesos dañados (Domingues-Faria et al., 2016). En este sentido, Keller et al. mostraron que, en humanos, alrededor de los 40 años existe una disminución acelerada de masa muscular y de fuerza isométrica, que se ve reflejada en la disminución de la capacidad de flexión y de libre movimiento de las piernas (Keller & Engelhardt, 2013).

En condiciones fisiológicas, todas las fases de remodelación ósea son moduladas por la activación de los NMDAR y la D-serina (Villaseñor et al., 2021). Los huesos de los animales envejecidos se caracterizan por un desbalance entre los procesos de formación (osteoblastogénesis) y de absorción ósea (osteoclastogénesis), proceso que es regulado por el glutamato (Yoneda, 2017). Este desbalance conlleva a una disminución progresiva de la densidad mineral ósea (DMO) y a alteraciones relacionadas al envejecimiento.

En el SNC, esta habilidad se ve afectada por diversos factores, uno de ellos es la pérdida de la integridad de la sustancia blanca, particularmente en el cuerpo calloso (IJ et al., 2017; Rathee et al., 2016). La conservación de las conexiones entre distintas áreas del cerebro es necesaria para aprender secuencias motoras la conectividad entre la corteza premotora y la corteza motora primaria una conectividad reducida en la corteza premotora dorsal y la corteza motora primaria (M1) (Ni et al., 2015; Schulz et al., 2014). De igual forma, Hermans et al., (2018) encontraron alteraciones en la inhibición intracortical de corto y largo intervalo utilizando Estimulación Magnética Trascraneal en la corteza motora primaria izquierda, sus resultados sugieren que un envejecimiento saludable da lugar a una inhibición que podría estar reducida a nivel del receptor postsináptico en adultos

mayores (Hermans et al., 2018).

Por otra parte, Balu et al., (2012) encontraron que la D-serina regula la arquitectura dendrítica en la corteza somatosensorial, de tal forma que ratones knockout de serina racemasa (SR) tuvieron una menor arborización, longitud y densidad de sus dendritas en esta corteza. Para que se lleve a cabo una función motora, es necesario tener la habilidad de preparar y ejecutar una acción (Stöckel et al., 2017) a nivel de sistema nervioso central y a nivel musculoesquelético. Ambos niveles se encuentran regulados por los receptores NMDA y una intervención con su co-agonista D-serina que se encuentra disminuida a nivel central y periférico, podría modificar la función motora en animales envejecidos.

2.2.4 Papel de los receptores NMDA en la disminución de las funciones cognitivas que se asocian con la edad

Los receptores NMDA (NMDAR) son receptores glutamatérgicos de tipo ionotrópico que se encuentran ampliamente expresados en el SNC. La activación del NMDAR requiere que ocurran de manera simultánea la despolarización de la membrana postsináptica, así como la unión del glutamato y D-serina/ glicina a sus sitios de unión (Billard, 2015) (Fig.2). Estas características les otorgan a estos receptores la capacidad de ser detectores de coincidencia y permiten la plasticidad cerebral y procesos cognitivos como el aprendizaje y la memoria (Bardaweel et al., 2014). Por mucho tiempo se pensó que la Glicina era el co-agonista endógeno de los receptores NMDA, sin embargo, ahora se considera el aminoácido D-serina es el co-agonista endógeno en la neurotoxicidad, la transmisión y la plasticidad sinápticas mediada por este receptor (Foltyn et al., 2005; Henneberger et al., 2010; Panatier et al., 2006; Van Horn et al., 2013).

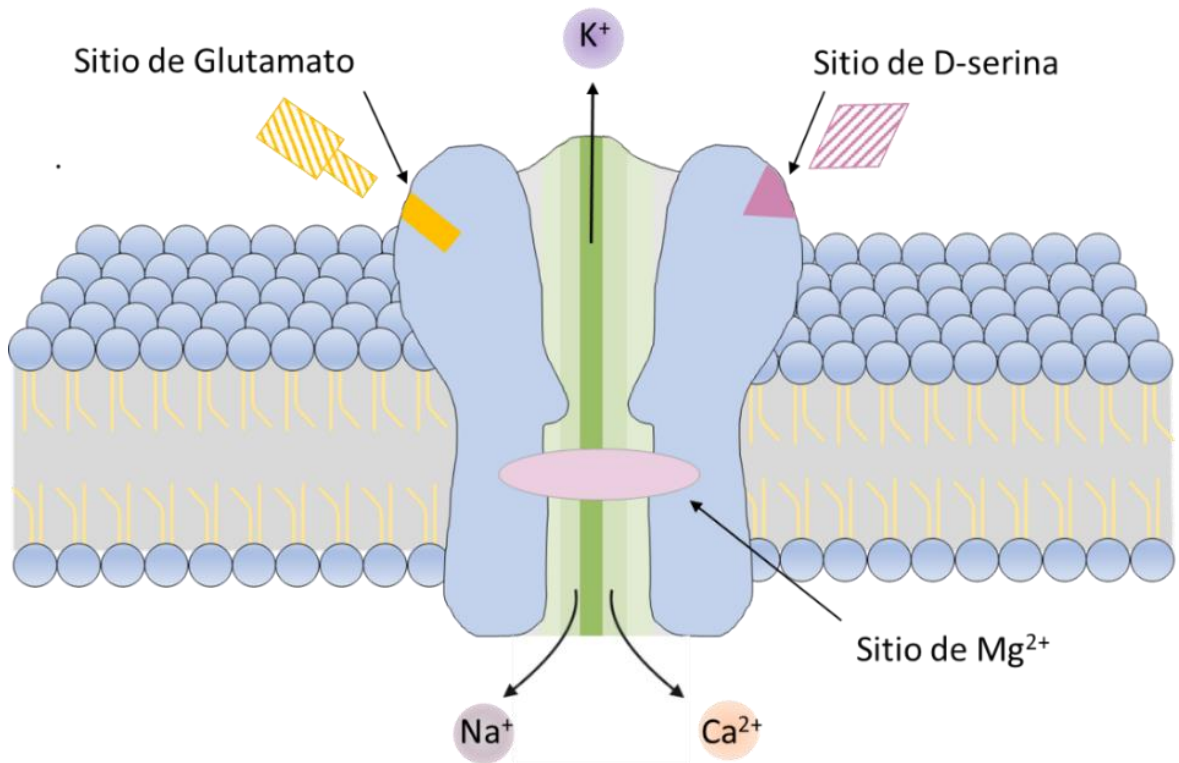


Figura 2. Representación esquemática del receptor NMDA. *Es un receptor anclado a la membrana celular que, en reposo, se encuentra bloqueado por el magnesio. Se compone de dos subunidades, la NR1 en la que se encuentra el sitio de unión a la D-serina, y la subunidad NR2, en la que está el sitio de unión al glutamato. La activación del receptor NMDA permite el influjo de Na^+ y Ca^{+2} . Imagen modificada de (Mor, 2012).*

2.2.5 Cambios morfológicos en el SNC que ocurren por efecto del envejecimiento

Una de las características más notables del envejecimiento es la reducción del volumen de la sustancia gris en el encéfalo, esta reducción se relaciona con la pérdida de las neuronas en áreas neuroanatómicas específicas como la corteza prefrontal y el hipocampo (Harada et al., 2013; Rosenzweig & Barnes, 2003; Shankar, 2010). En particular, Rosenzweig et al., (2003) mostraron que la pérdida de sinapsis en el giro dentado contribuye a la disminución de la plasticidad sináptica.

Aunque no se conoce con claridad la razón por la que las neuronas comienzan a morir, se cree que las células acumulan de manera progresiva materiales biológicos residuales como, por ejemplo, proteínas aberrantes, mitocondrias defectuosas y otros orgánulos que inducen daño y muerte celular (Dröge & Schipper, 2007; Palop et al., 2007; Terman et al., 2007). De igual forma, existe un aumento del estrés oxidativo, lo que puede llevar a activar las vías proapoptóticas mitocondriales y lisosomales, culminando en la muerte celular (Harada et al., 2013; Shankar, 2010; Terman et al., 2007). En concordancia con esto, el grosor cortical de las regiones superior frontal, precentral, postcentral, temporal superior y occipitales están disminuidos en relación con la edad de los sujetos analizados (Salat et al., 2004). De igual manera, se ha descrito una reducción en el volumen intracraneal, el volumen cerebral y el volumen de materia blanca en personas de más de 60 años (Berry et al., 2016a; Guttman et al., 2021).

2.3.D-SERINA

La D-serina es un D-aminoácido presente en el cerebro, tejido periférico y en fluidos fisiológicos (Hashimoto, Nishikawa, et al., 1993). Es el principal co-agonista de los receptores NMDA y participa de manera crucial en funciones cognitivas y motoras a nivel de sistema nervioso central y a nivel periférico. A continuación, se describen la síntesis, la farmacocinética y la farmacodinamia de la D-serina.

2.3.1 Síntesis de la D-serina

La D-serina es sintetizada, almacenada y liberada principalmente de manera endógena en el cerebro por los astrocitos (Beltrán-Castillo et al., 2017; Martineau et al., 2014; Papouin et al., 2017) y por las neuronas (Ehmsen et al., 2013). Se estima, que representa de 20 a 25% del total de la serina del cuerpo en la rata (Hashimoto et al., 1992, 1995).

La síntesis de este aminoácido depende de la enzima serina racemasa (Wolosker et al., 1999). Esta enzima es la encargada de convertir la L-serina en D-serina en presencia de piridoxal 5- fosfato (PLP) y se libera tras la activación de los receptores

de glutamato (Pollegioni & Sacchi, 2010). La degradación de la D-serina se lleva a cabo por acción de la enzima D-aminoácido oxidasa (DAAO).

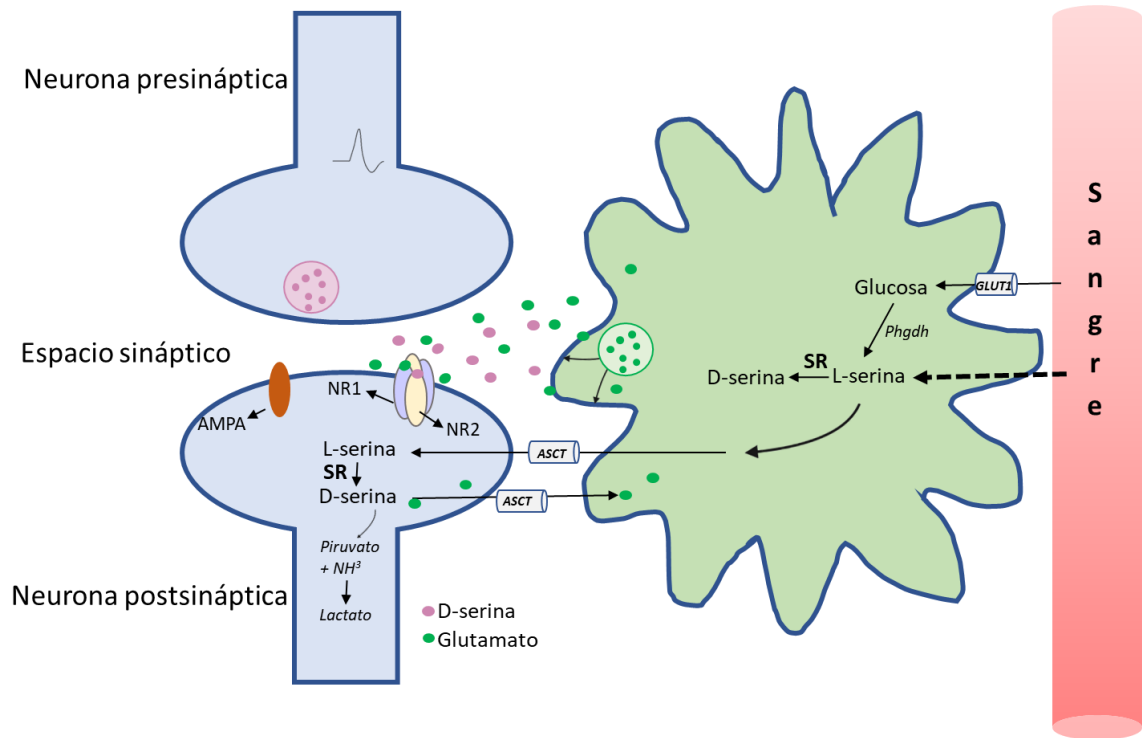


Figura 3. Esquema de la síntesis de la D-serina. La D-serina es sintetizada tanto en neuronas como en astrocitos. La difusión de la glucosa es facilitada por los transportadores GLUT1, desde los capilares hacia los astrocitos, en donde es catalizada por acción de la enzima fosfoglicerato-deshidrogenasa (Phgdh) a L-serina (L-ser). La L-ser es convertida a D-serina (D-ser) por acción de la enzima Serina Racemasa (SR) que se encuentra en neuronas y astrocitos. La L-serina y la D-serina tienen movimiento entre ambos tipos de células gracias a los transportadores ASCT (de manera bidireccional entre astrocitos y neuronas) y a los transportadores de alanina-serina-cisteína-1 (ASC-1) (de manera unidireccional desde/hacia las neuronas). Al ser liberada, la D-serina sintetizada en los astrocitos puede dirigirse de manera directa a su sitio de unión, los NMDAR. La D-serina sintetizada en las neuronas, puede dirigirse de nuevo hacia los astrocitos o hacia su sitio de unión en los NMDAR (Imagen adaptada de Van Horn et al, 2013).

2.3.2 Farmacocinética y farmacodinamia de la D-serina

Cuando es administrada de manera exógena, la D-serina es absorbida en las células epiteliales del intestino gracias a la actividad de los transportadores ATB0 y

ATB0⁺, desde el lumen hasta las células de la mucosa (Hatanaka et al., 2002). Las ratas jóvenes (P14-P15) tienen una concentración de D-serina endógena en el plasma de 1.9 nmol/ml. Cuando la D-serina es administrada por vía oral a dosis de 0.6 mmol/kg (64.3 mg/kg) a estos animales, la D-serina tiene una biodisponibilidad del 94%. El tiempo máximo (T_{max}) es de 72 ± 16 min y alcanza una concentración máxima (C_{max}) en plasma de 399 ± 92 nmol/ml. Aproximadamente a los 360 minutos, la D-serina vuelve a los niveles basales, siendo metabolizada en el hígado y eliminada por vía renal (Hasegawa et al., 2019).

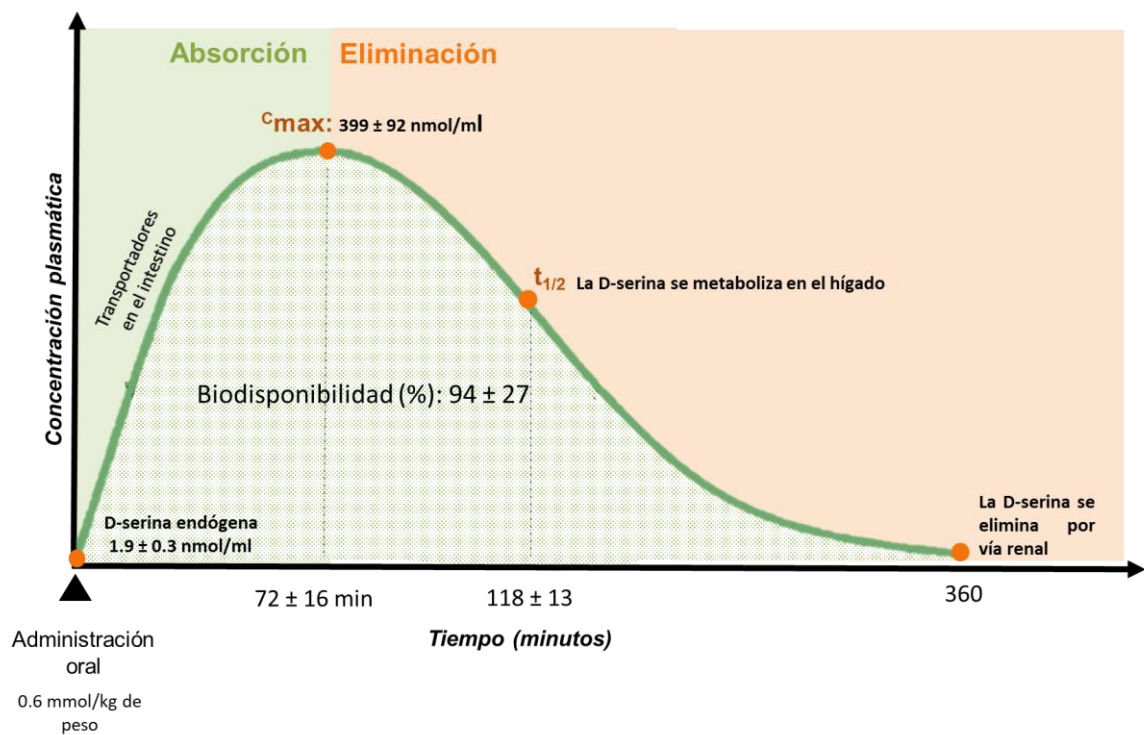


Figura 4. Curva representativa de la farmacocinética de la D-serina administrada por vía oral. La cantidad de D-serina endógena en el plasma es de 1.9 ± 0.3 nmol/ml en ratas jóvenes. La D-serina es absorbida en el intestino por los transportadores ATB0 y a dosis de 0.6 mmol/kg de peso, se tiene una biodisponibilidad del 94 ± 27%, alcanzando una concentración máxima (C_{max}) de 399 ± 92 nmol/ml a los 72 ± 16 min minutos. La D-serina es metabolizada en el hígado y eliminada por vía renal. Adaptado de Hasegawa et al., 2019.

En el líquido intersticial y el líquido cefalorraquídeo, Kasai et al., (2011) el sistema regulador de los niveles de D-serina requiere de la participación de 3 importantes procesos: 1) El transportador independiente de alanina-serina-cisteína Na (+) en la barrera hematorraquídea, que actúa como una vía principal de eliminación de D-serina del fluido cerebroespinal; 2) La expresión de transportadores en las células endoteliales que permiten su movilización entre la sangre, el cerebro y el fluido cerebroespinal y 3) la absorción de D-serina por las células del parénquima cerebral (Czeredys et al., 2008; Kasai et al., 2003; O’Kane et al., 2004)(Fig. 3). De este modo, la administración periférica de D-serina (p.o., ip, iv, etc) puede aumentar las concentraciones cerebrales extra e intracelulares a pesar de la difusión débil a través de la barrera hematoencefálica (Pernot et al., 2012).

Utilizando la técnica de microdiálisis in vivo, se mostró que la cantidad extracelular de D-serina es mayor en la corteza prefrontal medial y el cuerpo estriado (Hashimoto et al., 1995), en donde su concentración se duplica a la de la glicina (Hashimoto, Kumashiro, et al., 1993; Knispel et al., 1992). En ratas y humanos, la D-serina se localiza de manera importante en el hipocampo, la amígdala, el hipotálamo, el núcleo accumbens, la corteza visual, prefrontal y somatosensorial (Hashimoto et al., 1995; Papouin et al., 2017; M. Schell et al., 1997; M. J. Schell et al., 1995; Staubli et al., 2016). Su concentración se correlaciona con la distribución de los NMDAR, mostrando altas concentraciones en los periodos embrionarios y hasta 86 días postnatales (Hashimoto, Nishikawa, et al., 1993). Durante el envejecimiento, los niveles de D-serina en ratas se encuentran disminuidos en estructuras, como el hipocampo y la corteza prefrontal. La D-serina disminuye debido a la menor expresión de la enzima que permite su síntesis, la serina racemasa y se correlacionan con déficits asociados a la edad, como disminución de distintos tipos de memoria (Bodner et al., 2020; Potier et al., 2010).

Mantener los niveles óptimos de este aminoácido es importante para que el cerebro pueda funcionar de manera adecuada. En este sentido, se ha observado que la D-serina es esencial para el establecimiento de la potenciación de larga duración y

participa en procesos cognitivos como la memoria (López-Hidalgo et al., 2012; Staubli et al., 2016). Además, la D-serina influye en la sinaptogénesis y regula la arquitectura dendrítica (Balu & Coyle, 2012; Fuchs et al., 2006)

Los cambios en el metabolismo de la D-serina son relevantes en trastornos asociados al malfuncionamiento de los NMDAR como la esquizofrenia, la isquemia, la epilepsia y desórdenes degenerativos. (Durrant & Heresco-Levy, 2014; Genchi, 2017; Mustafa et al., 2010) Además, se ha demostrado que las concentraciones de D-serina se correlacionan negativamente con el trastorno depresivo mayor y con la severidad de este trastorno (Ishiwata et al., 2018)

2.4. CONECTIVIDAD FUNCIONAL CEREBRAL POR RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL

La imagen por resonancia magnética es una técnica no invasiva y no dolorosa que utiliza un campo magnético y pulsos de radiofrecuencia para generar y recolectar señales de diferentes tejidos y a partir de ellas crear imágenes que permiten hacer evaluación diagnóstica de múltiples patologías en diversas partes del cuerpo (Deplano et al., 2021; Mathur et al., 2015; Tomas et al., 2019). En el cerebro, es posible detectar con esta técnica anomalías en la materia gris (Arrondo et al., 2022), la materia blanca (Ong et al., 2022), el tejido óseo (Yildirim et al., 2005) , el tejido conectivo (Razek, 2016) y el tejido vascular (Staals et al., 2014).

El principio básico de la RM es que los distintos tejidos contienen átomos de hidrógeno. Los átomos de hidrógeno son básicamente protones, que se comportan como dipolos magnéticos. Por tanto, ante un campo magnético suficiente, estos dipolos se alinean y con pulsos de radiofrecuencia pueden generar una señal detectable (Brown et al., 2014; Grover et al., 2015)

En una RM del cerebro, se obtienen contrastes que permiten observar los distintos tejidos que lo constituyen, debido a que cada uno de estos tejidos contiene distintas proporciones de agua y grasa, que modifican la señal magnética recibida. La materia blanca que está constituida por fibras de axones contiene un aproximado

de 70% de agua, mientras que la materia gris, formada por las células nerviosas (neuronas, astrocitos) tiene aproximadamente un 80%, en cambio, el líquido cerebrospinal es 100% agua (Laurella, 2017).

2.4.1 Resonancia magnética funcional

La actividad neuronal puede ser analizada con diferentes técnicas incluyendo la RMf. En esta modalidad, se utiliza un medio de contraste endógeno, la hemoglobina, que tiene propiedades magnéticas opuestas cuando está ligada al oxígeno (diamagnética) que cuando no lo está (paramagnética). Esta diferencia permite detectar cambios en la señal que dependen del nivel de oxigenación de la sangre (BOLD por las siglas en inglés de *Blood Oxygen Level Dependent*), que nos permiten identificar de manera indirecta la actividad cerebral. Se aprovecha esta señal BOLD para medir las respuestas metabólicas/vasculares durante la actividad espontánea y durante la ejecución de tareas motoras, como mover un dedo; sensoriales, a través de estímulos visuales o auditivos; y cognitivas, con pruebas como N-Back, lectura o procedimientos matemáticos. Una de las ventajas de la resonancia magnética, es que es una técnica poco invasiva con respecto a otras técnicas como la tomografía por emisión de positrones (PET), en la que se necesita inyectar un medio de contraste para obtener imágenes anatómicas o metabólicas.

2.4.2 Conectividad funcional cerebral

La señal adquirida con la técnica de RM brinda información funcional del cerebro a través de diferentes modalidades. Algunas de ellas dependen del análisis de la señal dependiente de oxigenación de la sangre o BOLD (Seiyama et al., 2004) y las técnicas de difusión (Tractografía, perfusión y la espectroscopía) que permiten analizar el movimiento de las moléculas de agua en el cerebro (Pagani et al., 2008).

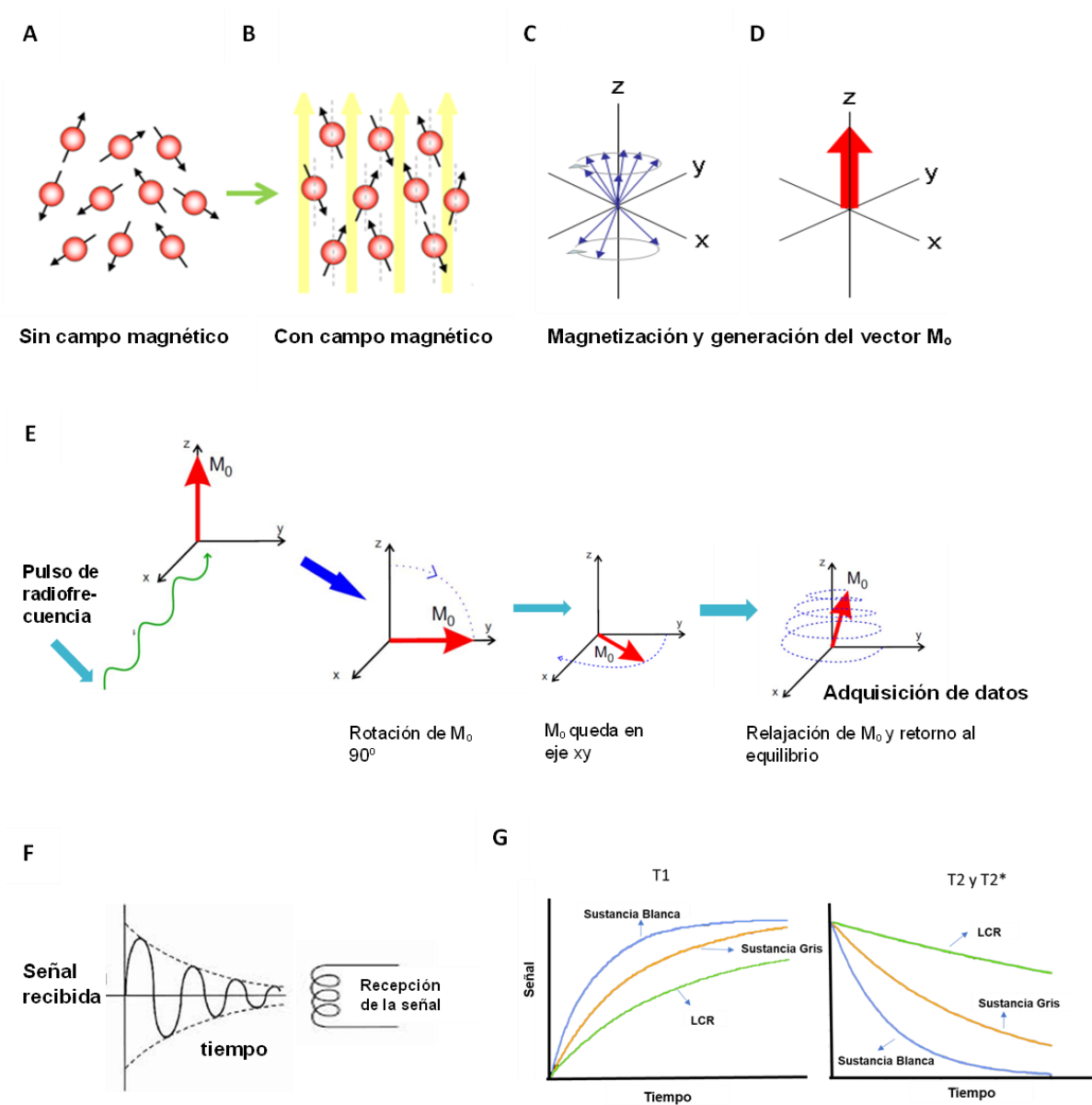


Figura 5. Representación esquemática de los principios básicos de la técnica de RM.

A) En ausencia de campo magnético, los dipolos magnéticos de los protones están orientados al azar. B) Dipolos alineados ante un campo magnético (líneas amarillas), estos pueden estar alineados de manera paralela (menor energía) o antiparalela (mayor energía) al campo. C) Movimiento de precesión, los dipolos de los protones giran alrededor del eje del campo magnético y D) Magnetización neta (M_0), el vector (promedio de los dipolos magnéticos de los protones) se alinea al campo magnético externo. E) Una vez

que los dipolos de los protones están alineados, se aplican pulsos de radiofrecuencia que harán resonancia con los núcleos de hidrógeno y esto hará que M_0 rote hacia un ángulo determinado y quede ubicado en el plano xy. F) La señal recibida va decayendo a lo largo del tiempo debido a que los dipolos se defasan y se realinean con el campo magnético. G) (derecha) $T1$ = tiempo de relajación longitudinal (izquierda) $T2$ = tiempo de relajación transversal. Imágenes adaptadas de: Khalilzad-Sharghi, 2014, Laurella, 2017 y fmri4newbies.com

Las neuronas de ciertas regiones cerebrales incrementan su demanda metabólica de oxígeno de manera sincrónica, mientras que las de otras regiones ante el mismo estímulo o tarea disminuyen, creando fluctuaciones de actividad aún en regiones distantes (Figura 6). Esta relación entre patrones de actividad y comunicación neuronal en distintas regiones distantes anatómicamente en el cerebro, se denomina conectividad funcional cerebral (van den Heuvel & Hulshoff Pol, 2010). El estudio de la conectividad funcional cerebral ha permitido crear un mapa de redes intrínsecas del cerebro que responden a diversos procesos cognitivos voluntarios e involuntarios. Una de estas redes es la llamada *Default Mode Network* (DMN) observada en humanos y parcialmente conservada en ratas y primates no humanos (Ash et al., 2016).

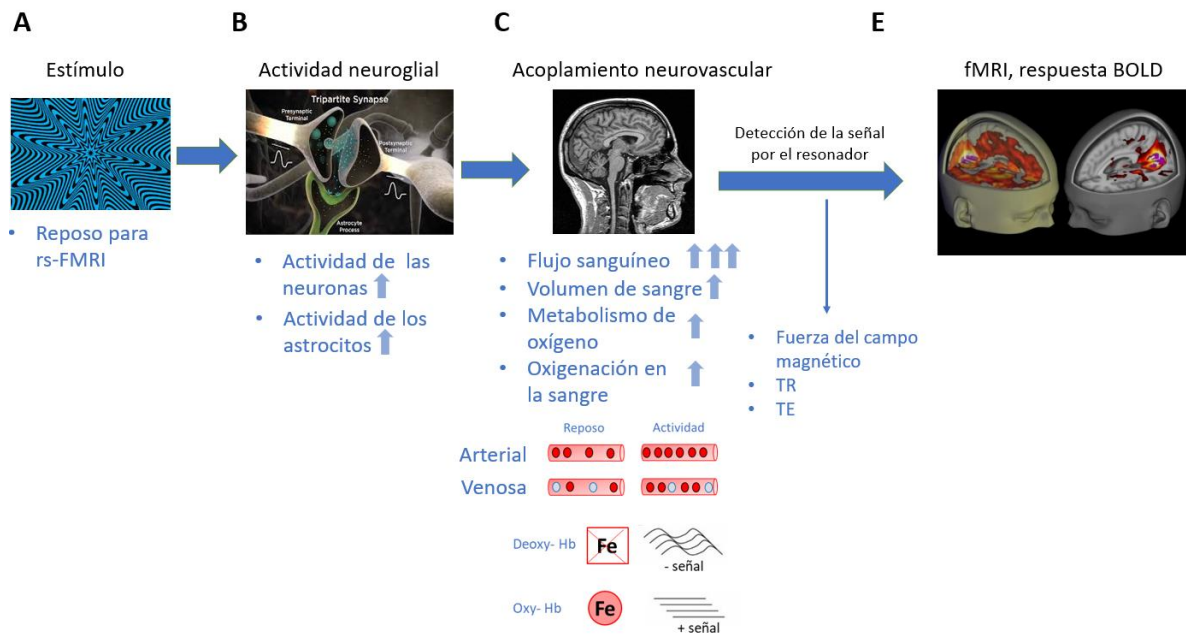


Figura 6. Señal BOLD y conectividad funcional cerebral en estado de reposo

Estudios de conectividad funcional cerebral en humanos, han mostrado que el envejecimiento tiene un gran impacto, no solo en la conectividad dentro de las redes funcionales, sino también en la conectividad entre las diferentes redes funcionales en el cerebro. Las redes cerebrales en personas envejecidas muestran un menor modularidad (redes funcionales menos distintas) y una menor eficiencia local, siendo las más afectadas las redes que soportan funciones cognitivas de nivel superior, como la DMN (Meunier et al., 2009). Por el contrario, la conectividad aumenta con la edad en las redes somato-motoras y visuales, implicadas en el procesamiento primario de la información (Fischer et al., 2016; Karube et al., 2019).

2.4.3 Conectividad funcional cerebral en ratas

El desarrollo de la tecnología ha permitido el estudio de la conectividad funcional en animales como los hurones (Yu et al., 2016; Zhou et al., 2016) los topillos (Ortiz et al., 2018), los ratones (Bukhari et al., 2017), las ratas (Ash et al., 2016b; La Corte et al., 2016) entre otros. En particular en las ratas, estudios realizados por Weber (2006), Lu (2012) y Ash et al., (2016) han mostrado que las ratas presentan similitud en las redes de conectividad con las observadas en humanos debido a que las

fluctuaciones de la señal BOLD en estado de reposo, se conservan entre especies de mamíferos y pueden usarse para mapear sistemas cerebrales (Pawela et al., 2008).

Una de las problemáticas para estudiar la conectividad funcional en animales, es que se requiere en su mayoría, del uso de anestésicos que mantengan al animal tranquilo, inmóvil con el fin de evitar artefactos de movimiento (Ash et al., 2016b; Lu et al., 2012). Dentro de los anestésicos utilizados para trabajar con roedores, se encuentran el isoflurano, la medetomidina, la alfa-clorasa y el uretano, entre otros (Jonckers et al., 2015). Como es de esperarse, el uso de anestésicos puede modificar la actividad neuronal, así como las respuestas hemodinámicas relacionadas con la señal BOLD (Bukhari et al., 2017; Grandjean et al., 2014). En este sentido, Bukhar et al., (2017) analizaron los efectos de diferentes anestésicos sobre la activación de diferentes redes funcionales cerebrales de ratones. Aquí, concluyeron que la medetomidina conserva la mayor parte de las conectividades intra e inter-red, a excepción de la red cortical asociativa. Además, se ha observado que el uso de isoflurano mantiene las interacciones funcionales de red intra e inter-corticales. En un experimento de Grandjean (2014), se determinó que con una combinación de medetomidina e isoflurano, las correlaciones entre áreas que formaban ciertas redes de conectividad funcional, eran significativamente mayores en comparación con el uso de otros anestésicos como la tomedetomidina, el isoflurano únicamente, Propofol y el uretano. Es por lo anterior, que algunos protocolos con roedores, principalmente ratones y ratas, se utiliza una combinación dexmedetomidina, un agonista α_2 que produce efectos sedativos (dependientes de la dosis), de analgesia, relajación muscular y la ansiolisis. Recientemente se introdujo en estudios de IRM funcionales longitudinales y de RMF en estado de reposo en roedores, sin embargo, el efecto sedante de la medetomidina se reduce con la infusión constante cuando se administra sola, y se ha sugerido un aumento gradual de la dosis para mantener la sedación estable (Lu et al., 2012; F. Zhao et al., 2008).

2.4.4 Conectividad funcional cerebral en ratas durante el envejecimiento

La señal BOLD cambian con respecto a la edad (Ash et al., 2016a; Bajic et al., 2016). Comienza a detectarse en ratas a partir de los 13 días postnatales (Colonnese et al., 2008) y aumenta en amplitud conforme se llega a la adultez. A través del análisis de la señal BOLD; es posible identificar la actividad entre dos o más estructuras cerebrales y determinar si tienen actividad coherente o no. Si esta actividad corresponde en el tiempo, puede considerarse una red de conectividad

Ash et al., (2016), utilizaron los cambios en la conectividad funcional cerebral como predictores del envejecimiento, destacando que la conectividad funcional estaba relativamente preservada en las ratas viejas sin problemas de memoria, pero modificada en aquellas ratas que presentaban puntajes menores en pruebas de memoria. Los individuos con reducciones marcadas en la conectividad de la DMN muestran un declive cognitivo significativo con respecto a los sujetos de la misma edad que no muestran reducciones en la conectividad funcional cerebral de esta red (Ash et al., 2016). Lo que demuestra que para conservar funciones cognitivas es necesario que las áreas cerebrales que subyacen a esta función mantengan la coherencia en su actividad.

Durante el envejecimiento, existen cambios a nivel morfológico y funcional que tienen correspondencia con la disminución de funciones cognitivas, como la atención y la flexibilidad cognitiva. Estos procesos son dependientes del receptor glutamatérgico NMDA, que está expresado ampliamente en áreas cerebrales que forman una red que subyace a estas funciones y cuya coherencia es esencial para su ejecución. El receptor NMDA requiere para su correcta activación de su co-agonista la D-serina y los niveles de este aminoácido disminuyen de manera progresiva conforme envejecemos, lo que compromete el funcionamiento del receptor NMDA, las funciones cognitivas que soporta y las redes de conectividad que subyacen a ellas. La D-serina administrada de manera exógena tiene la capacidad de ser absorbida por el intestino y de atravesar la barrera

hematoencefálica, por lo que brinda una opción farmacológica para disminuir o revertir el deterioro cognitivo y motor asociado al envejecimiento.

3. HIPÓTESIS

1. La administración oral de D-serina disminuirá el déficit en la flexibilidad cognitiva, la atención y la actividad locomotora asociadas con la edad.
2. La administración oral de D-serina permitirá que se preserve la conectividad funcional en redes en estado de reposo.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General

Evaluar el efecto de la administración crónica de D-serina sobre la flexibilidad cognitiva, la atención, la actividad locomotora y la conectividad funcional cerebral en estado de reposo en el envejecimiento.

4.2 Objetivos específicos

1. Caracterizar la flexibilidad cognitiva y la atención en ratas de viejas, de mediana edad y jóvenes
2. Caracterizar la conectividad funcional en ratas de viejas, de mediana edad y jóvenes.
3. Caracterizar la actividad locomotora en ratas viejas, de mediana edad y jóvenes.
4. Determinar el efecto de la administración crónica de D-serina sobre la flexibilidad cognitiva y la atención en ratas de viejas, de mediana edad y jóvenes
5. Determinar el efecto de la administración crónica de D-serina sobre la conectividad funcional cerebral en ratas de viejas, de mediana edad y jóvenes
6. Determinar el efecto de la administración crónica de D-serina sobre la actividad locomotora en ratas viejas, de mediana edad y jóvenes.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño: Transversal

5.1 Muestra

96 ratas Wistar macho divididas en 4 grupos

- 1) 24 ratas de 6 meses (12 tratadas con D-serina y 12 controles).
- 2) 24 ratas de 12 meses (12 tratadas con D-serina y 12 controles).
- 3) 24 ratas de 18 meses (12 tratadas con D-serina y 12 controles).
- 4) 24 ratas de 24 meses (12 tratadas con D-serina y 12 controles).

5.2 Consideraciones éticas para uso de animales

El uso de un modelo murino (rata Wistar) permite que se estudie el efecto de la D-serina a nivel sistémico y conductual. La cepa Wistar se utiliza como modelo de envejecimiento saludable, estudios sobre envejecimiento las utilizan en edades de entre 23-28 meses (Sengupta, 2013; Ash et al., 2016; Ades, 2018) ya que su esperanza de vida es de 30 meses (Bizon & Woods, 2009).

El número de animales fue calculado de acuerdo con la n utilizada en estudios de resonancia magnética funcional con ratas, el rango más utilizado es de 10 a 17 ratas (Sanganahalli et al 2010, Xie et al. 2013; Ash et al, 2016) para este estudio se utilizaron 12 por cada grupo de edad.

Todos los animales fueron adquiridos conforme a los preceptos jurídicos aplicables a las instituciones que reciben o negocian con animales, de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio. La investigadora encargada del proyecto tiene más de una década de experiencia en experimentación animal y cuenta con certificación de la *American Association for Laboratory Animal Science*, todos los colaboradores del presente protocolo están certificados por el Bioterio del Instituto de Neurobiología de la

UNAM, campus Juriquilla para el cuidado, protección y manejo de animales de laboratorio y se cumplieron con los siguientes puntos:

- 1) Los animales fueron resguardados en el bioterio del Instituto de Neurobiología de la UNAM campus Juriquilla.
- 2) Las necesidades básicas de alimentación, el cuidado y la observación de los animales fueron supervisados por las personas encargadas del entrenamiento y el protocolo de resonancia magnética de los animales.
- 3) La alimentación de las ratas fue restringida para garantizar que mantuvieran un peso adecuado y para obtener respuestas condicionadas en el protocolo de atención y flexibilidad cognitiva. La restricción fue calculada utilizando información del comité de uso y cuidado animal del hospital Johns Hopkins (Ades, 2018), la universidad de Boston y la guía de restricción alimentaria en roedores del *National Institute of Health* (Keenan et al, 2000). Ratas *ad libitum* se alimentan aproximadamente de 5gr por cada 100 gramos de peso corporal (15-17 gr. de alimento para ratas de 300-350 gr) en animales en restricción se debe cumplir con el 80% de la cantidad diaria de alimento, por lo que se proporcionó a las ratas entre 12-14 grs. diariamente, dependiendo de su peso.

5.3 Descripción de los procedimientos

5.3.1 Entrenamiento

Un mes previo al entrenamiento, las ratas fueron manipuladas y habituadas al experimentador. Se utilizaron 3 días para exponer a las ratas a la caja de condicionamiento operante. Todas las ratas se entrenaron en dos fases, durante la fase 1 (entre 1-5 sesiones) ambas luces de la caja de condicionamiento operante estaban encendidas y ambas palancas estaban extendidas. Las ratas fueron entrenadas en un programa de refuerzo de proporción fija 1, por lo que presionar cualquier palanca resultó en la entrega de un reforzador (pellet de su propio alimento). Se contabilizaron todas las veces que la rata presionó la palanca y las sesiones finalizaban después de 30 minutos o cuando la rata presionara 50 veces

cualquier palanca. Durante esta fase, fue identificada la palanca preferente, que fue aquella palanca que la rata presionó al menos el 70% del tiempo. Una vez que las ratas realizaron 50 palanqueos durante 2 días consecutivos, pasaron a la fase 2. En la fase 2 (20 sesiones), ambas palancas se encontraban extendidas, pero solo se reforzó la conducta de la presión de la palanca preferente ipsilateral a la luz (Fig. 9A). Al presionar la palanca preferente con la luz apagada o al presionar la palanca contralateral a la luz, no se entregó ningún reforzador y la palanca fue retraída; esto se contabilizó como un error. Después de presionar una palanca, las palancas se retrajeron durante un período de tiempo de espera de 2 segundos. Las sesiones terminaron después de 30 minutos o cuando la rata presionó 120 veces la palanca preferente. Todas las ratas de los diferentes grupos alcanzaron el nivel de criterio (70% de palanqueos correctos)

5.3.2 Evaluación de la flexibilidad cognitiva

Las ratas se mantuvieron en un vivario con temperatura y humedad controlada, con ciclos de luz oscuridad 12/12. Las ratas fueron pesadas semanalmente y manipuladas constantemente para su adaptación a las evaluadoras. El peso de su alimento estuvo regulado de tal manera que mantuvieran su peso entre 350 a 400 gr. Las ratas fueron asignadas de manera aleatoria al grupo control o al grupo tratado (D-serina) y se entrenaron para presionar la palanca ipsilateral en respuesta a una luz. Como reforzador ante esta conducta, las ratas recibieron un pellet de comida. Las ratas se entrenaron por 21 días hasta que lograron en las sesiones el 70% de palanqueos correctos. Una vez adquirida la tarea, se evaluó la flexibilidad cognitiva. En esta sesión, presionar la palanca ipsilateral a la luz no resultó en la entrega de un reforzador. Se contabilizó el número de veces que la rata presionó la palanca ipsilateral a pesar de no recibir una recompensa (error perseverativo). Los errores perseverativos fueron considerados como una medida inversa de la flexibilidad cognitiva.

5.3.3 Evaluación de la atención

Después de evaluar a las ratas en la tarea de flexibilidad cognitiva, se les entrenó de nuevo para presionar la palanca ipsilateral hacia la luz durante una sesión. Durante esta sesión, las ratas alcanzaron el 70% de los ensayos correctos antes de ser evaluadas. El día de la evaluación de la atención, las luces se presentaron al azar sobre la palanca derecha o izquierda durante 0,5 s. Después de que se apagó la luz, ambas palancas se extendieron y la rata tuvo como tarea presionar la palanca ipsilateral a la luz para recibir un reforzador y esto fue considerado como un acierto. Otro criterio evaluado fue el tiempo de reacción, que es el tiempo transcurrido entre el momento en que se apagó la luz y el momento en que la rata presionó la palanca.

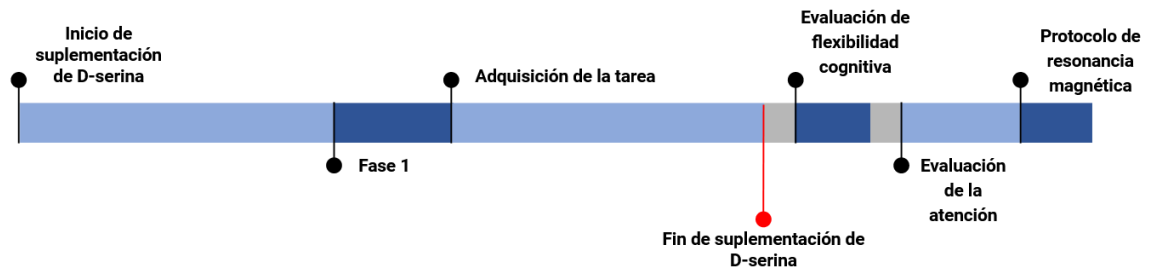


Figura 7. Diseño experimental de las evaluaciones conductuales.

5.3.4 Evaluación de la actividad locomotora

Los animales fueron colocados en una rueda de actividad locomotora marca Lafayette durante 3 días, en esta rueda un software almacenó los datos de velocidad y distancia recorridas en este periodo de tiempo. Durante estos 3 días, la restricción alimentaria fue suspendida y tuvieron libre acceso a agua y comida.

Para el análisis estadístico y la comparación de actividad de animales jóvenes, de mediana edad y viejos, los datos de velocidad y distancia fueron ajustados al tiempo *Zeitgeber* en periodos de 12 horas correspondientes al periodo de luz y 12 horas correspondientes al periodo de oscuridad.

5.3.5 Protocolo de resonancia magnética funcional

Después del protocolo de actividad locomotora, se realizó el protocolo para la obtención de imágenes anatómicas y funcionales por medio de resonancia

magnética (Fig. 7), para esto, fue necesario que los animales de experimentación fueran inmovilizados, no obstante, el uso de anestésicos puede interferir con la adquisición de señales dependientes de oxígeno, al generar la vasodilatación o vasoconstricción de los vasos sanguíneos en el SNC y, por tanto, modificando el volumen de oxígeno detectado y la detección adecuada de la señal BOLD. Para mitigar estos errores, fueron utilizados los parámetros de adquisición de otros protocolos ya validados para su utilización en ratas (Gorges et al., 2017), lo que permitió mitigar el efecto de los anestésicos sobre la conectividad funcional cerebral (Grandejan et al, 2014; Ash et al 2016). Las ratas pasaron por este protocolo un máximo de 2 veces, la segunda ocasión fue requerida sólo en caso de una mala adquisición inicial, por problemas técnicos del resonador o problemas con el uso de anestesia.

Los animales permanecieron 5 minutos en una cámara de acrílico con oxígeno y 5% de isoflurano, acto seguido, se inyectó vía subcutánea una dosis de 0.0015 mg/kg del agonista alfa-adrenérgico clorhidrato de Dexmedetomidina, (Dexdomitor®). Con el fin de evitar la activación del sistema simpático, las ratas se fueron devueltas a la caja de inducción con Isoflurano al 1% y se ahí por un tiempo de 10 minutos. Posteriormente las ratas se posicionaron en el canal del resonador y fue colocada una antena de 4 canales para recibir la señal por resonancia magnética. Se administró por medio de un cono una dosis continua de isoflurano (0.05 y 0.02%). Una vez estables las condiciones fisiológicas de las ratas (oxigenación, ritmo cardíaco y respiración, ~15 minutos), se tomaron las siguientes secuencias de imágenes:

- 1) Imágenes anatómicas estructurales (4 minutos)
- 4) Imágenes por tensor de difusión (4 minutos)
- 2) Imágenes de conectividad funcional cerebral en *rs-fMRI* (10 minutos)

Al finalizar las adquisiciones, la rata fue devuelta a su caja de almacenamiento y se observó su recuperación de la anestesia.

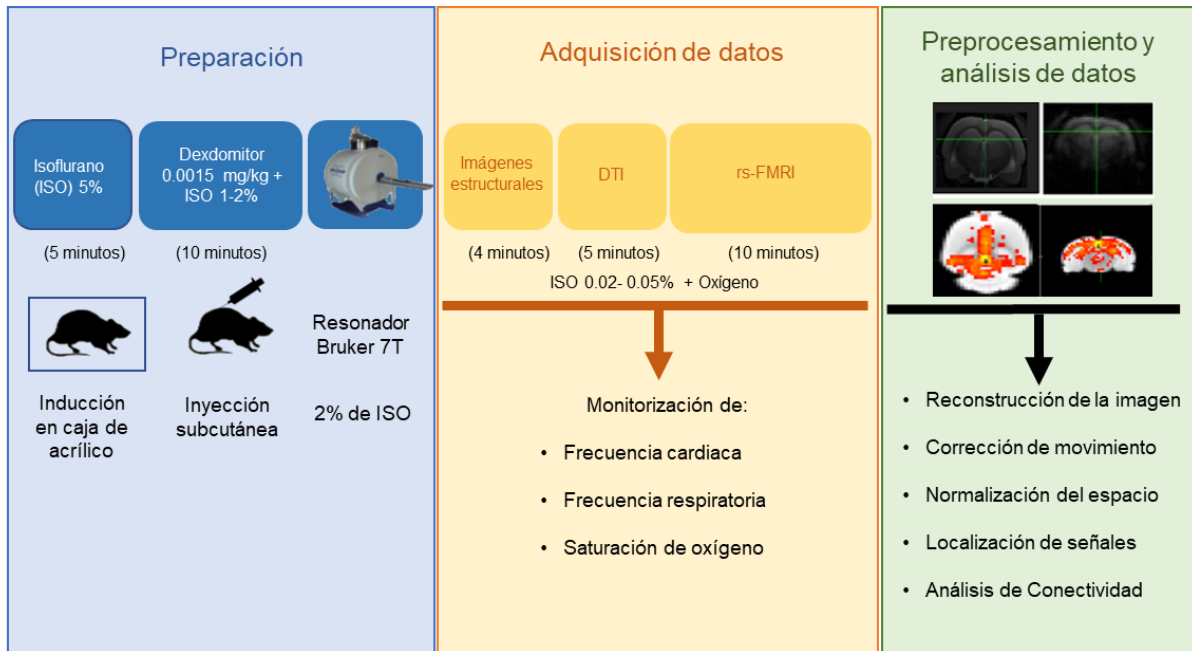


Figura 8. Protocolo de Resonancia magnética

5.3.6 Análisis estadístico

El análisis estadístico se basó en pruebas paramétricas para comparaciones múltiples (ANOVA) y comparaciones entre dos grupos (T-test).

Para identificar el efecto de la edad sobre la flexibilidad cognitiva, la tarea de atención fue realizada una ANOVA unidireccional seguido de la prueba de comparación múltiple de Dunnet. Estos análisis estadísticos se realizaron utilizando Prism (V5.01).

Para el análisis de la conectividad funcional cerebral, una vez preprocesadas las imágenes adquiridas por resonancia magnética, se extrajo la serie temporal promedio de cada una de las ROIs (corteza orbitofrontal, corteza frontal de asociación, cíngulo, estriado y corteza retrosplenial) se estimó la correlación de Pearson entre todos los pares posibles y se calculó la transformación Z de Fisher utilizando MATLAB (MathWorks). Se realizó un análisis posterior para identificar conjuntos de conexiones asociadas con la edad utilizando estadística basada en

redes (NBS; Zalesky et al., 2010). Este método estima la significación estadística de conjuntos de conexiones comparando su fuerza (la suma de su peso estadístico) con la de una distribución nula estimada con permutaciones de los datos originales. Los conjuntos de conexiones a probar se definen como conexiones que muestran una significancia estadística a nivel de conexión ($p < 0.05$, no corregido para comparaciones múltiples) y comparten al menos un nodo entre ellas. NBS controla el problema de las comparaciones múltiples definiendo la significación estadística a nivel de grupo (conjuntos de conexiones) en función de la probabilidad de obtener tal fuerza estadística en la distribución nula, estimada con 5000 permutaciones aleatorias de los datos originales (Zalesky et al., 2010). Específicamente, se realizó una ANOVA unidireccional para identificar grupos de conexiones con un efecto de edad y un efecto de D-serina. También se realizó un análisis de correlación entre la fuerza de conectividad y las medidas de desempeño en las tareas cognitivas.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La disminución de la flexibilidad cognitiva asociada con el envejecimiento es restaurada por la D-serina

Para caracterizar los cambios en la flexibilidad cognitiva asociados a la edad, se entrenaron ratas jóvenes (6 meses, $n = 36$), de mediana edad (18 meses, $n = 49$) y viejas (24 meses, $n = 33$) en una tarea de aprendizaje inverso. En la fase de entrenamiento, los animales presionaron una palanca ipsilateral a la luz para recibir una recompensa (un pellet de comida, Fig. 9A). Todas las ratas adquirieron la tarea en el mismo transcurso de tiempo y no se observaron diferencias en el rendimiento de las ratas jóvenes frente a las envejecidas (de mediana edad y viejas) al final de las sesiones de entrenamiento (Fig. 9B). En la fase de evaluación de la flexibilidad cognitiva (tarea de aprendizaje inverso) las ratas no obtuvieron una recompensa al presionar la palanca ipsilateral a la luz si no al presionar la palanca contralateral. La persistencia en presionar la palanca reforzada (ipsilateral a la luz) después de 10 minutos de iniciada la sesión, a pesar de no recibir recompensas, se contaba como un error perseverativo. La suma de los errores perseverativos fue tomada como una

medida inversa de la flexibilidad cognitiva (Figura 9C). Tanto las ratas de mediana edad como las viejas tuvieron un mayor número de errores perseverativos (~ 60%) que el grupo joven ($F_{(3,76)} = 12.41$, $p < 0.0001$; jóvenes vs mediana edad $p \leq 0.05$; jóvenes vs viejas $p < 0.05$, Test de Dunnett. Fig.9D). Esto revela una disminución de la flexibilidad cognitiva asociada con el envejecimiento.

Se ha propuesto que la hipofunción del receptor NMDA podría estar asociado con el deterioro de las funciones cognitivas debido al envejecimiento (Rowland et al., 2005b; Tanqueiro et al., 2021; Uday K. Sinha, Devvarta Kumar, Naveen Grover, Jai Prakash, 2016). Considerando que los NMDAR están involucrados en la flexibilidad cognitiva (Baez et al., 2018; Brigman et al., 2010; Hamilton & Brigman, 2015; Jett et al., 2017b; McQuail et al., 2021; Thonnard et al., 2019) y su co-agonista D-serina disminuye con la edad (Potier, 2010) planteamos la hipótesis de que una disminución en la flexibilidad cognitiva en ratas envejecidas podría deberse a una hipofunción de NMDAR debido a una disminución en D-serina. Para probar esto, se tomó en consideración la capacidad de la D-serina para cruzar la barrera hematoencefálica y ser absorbida en el tracto digestivo a través de los transportadores ATB^{0+} (Hatanaka et al., 2002; Pernot et al., 2012) e incrementar los niveles de D-serina en la corteza, el hipocampo y el cerebro anterior (Otte et al., 2013). Las ratas fueron suplementadas oralmente con D-serina (300 mg/kg) durante 2 meses antes de la evaluación de la flexibilidad cognitiva (Fig. 9A). La suplementación con D-serina previno el deterioro de la flexibilidad cognitiva en ratas de mediana edad y viejas haciendo que su rendimiento fuera comparable al de las ratas jóvenes (Fig. 9E, prueba T de dos colas, mediana edad vs mediana edad + D-serina, $t = 2.03$, $p = 0.047$; viejo vs viejo + D-serina, $t = 2.40$, $p = 0.022$) incrementando el desempeño en ambos grupos.

Debido a que la suplementación con D-serina puede causar nefrotoxicidad en animales jóvenes (Hasegawa et al., 2019) nos preguntamos si una dosis más baja de D-serina también podría prevenir la disminución de la flexibilidad cognitiva en ratas de edad. Para probar esto, suplementamos una dosis de D-serina (30 mg/kg de peso), sin embargo, en estas condiciones, la D-serina no fue efectiva para

prevenir la disminución de la flexibilidad cognitiva (Fig. 9G, prueba T de dos colas, mediana edad vs mediana edad + D-serina, $t = 0.42$, $p = 0.67$; viejo vs viejo + D-serina, $t = 0.76$, $p = 0.44$). Para los siguientes experimentos, se muestran los resultados de la suplementación de 300 mg / kg de D-serina.

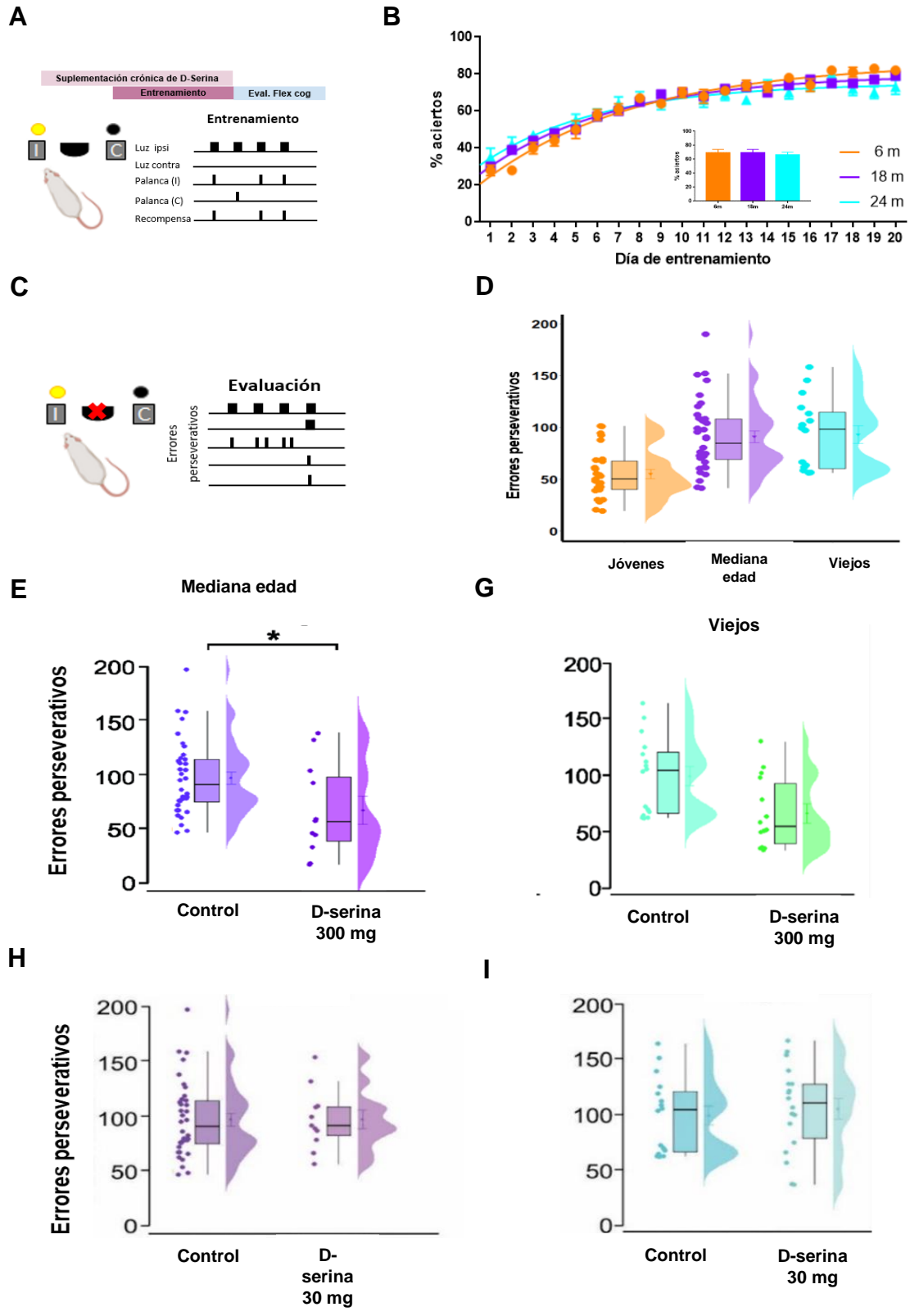


Figura 9. La suplementación con D-Serina revierte la disminución de la flexibilidad

cognitiva asociada al envejecimiento. A. *Diseño de tareas conductuales durante las sesiones de entrenamiento, donde se recompensó la presión de la palanca ipsilateral a la luz.* B. *Línea de tiempo que muestra de la adquisición de la tarea, se muestra un aumento en el porcentaje de aciertos en cada sesión de entrenamiento.* C. *Comparación del desempeño en la adquisición de la tarea que no muestra diferencias entre los grupos de edad (ANOVA de una vía $p = 0.9521$).* D. *Diseño de la prueba de flexibilidad cognitiva, en la que los errores perseverativos se utilizaron como medida inversa de la flexibilidad cognitiva.* E. *Las ratas de mediana edad y las viejas mostraron un aumento significativo en el número de errores perseverativos en comparación con las ratas jóvenes (ANOVA de una vía $p < 0.005$)* F. *Las ratas suplementadas crónicamente con D-serina muestran el mismo número de errores perseverativos en comparación a ratas jóvenes que reciben vehículo. (ANOVA unidireccional * $p > 0.05$)*

La D-serina restaura parcialmente la conectividad cerebral funcional disminuida por el envejecimiento y es relevante para el rendimiento de la flexibilidad cognitiva

El envejecimiento se caracteriza por modificaciones funcionales y estructurales que se reflejan en alteraciones en la conectividad funcional del cerebro. Debido a que la D-serina revierte la disminución de la flexibilidad cognitiva asociada al envejecimiento, planteamos la hipótesis de que la suplementación con D-serina también podría restaurar los cambios de conectividad funcional del cerebro debido al envejecimiento. Para hacer esto, primero caracterizamos los cambios en la conectividad funcional del cerebro asociados con la edad por medio de señales dependientes del nivel de oxígeno en sangre (BOLD) en estado de reposo. Se seleccionaron estructuras cerebrales relevantes para la flexibilidad cognitiva y con una alta densidad de expresión de NMDAR (Britten et al., 2020; Hyafil, Summerfield y Koechlin, 2009; Marquardt et al., 2019; Powell et al., 2017; Robbins, 2007; Rushworth, Hadland, Gaffan y Passingham, 2003) siendo las siguientes las más relevantes: DLO: Corteza orbital dorsolateral. FrA: corteza de asociación frontal. ACC: corteza cingulada anterior. STR: Estriado RSCx: corteza retrosplenial (Fig 10A, izquierda). Utilizando la Network-Based Statistic Toolbox (NBS) (Zalesky,

Fornito y Bullmore, 2010) para identificar redes cerebrales estadísticamente diferentes entre los grupos, identificamos una red afectada por el envejecimiento compuesta por tres nodos: Área frontal de asociación (FrA), corteza retrosplenial (RSCx) y el cíngulo (Cing) y de manera particular, dos conexiones entre ellas mostraron mayores diferencias (FrA-RSCx y FrA-Cing; Fig.10A, derecha).

Análisis posteriores nos permitieron identificar las conexiones individuales por grupo de edad: las ratas de mediana edad y viejas mostraron una disminución significativa en la conectividad funcional entre la corteza frontal de asociación y la corteza retrosplenial (Fig. 10B, FrA-RSCx: ANOVA de una vía, $F(3,51) = 7.09$, $p = 0.0019$; joven vs mediana edad $p < 0.05$; joven vs viejo $p < 0.05$, prueba de Dunnett), así como una disminución en la conectividad entre la corteza frontal de asociación y el cíngulo (Fig. 10C, FrA -Cing: ANOVA de una vía, $F(3,51) = 6.32$, $p = 0.0035$, jóvenes vs mediana edad $p < 0.05$ jóvenes frente a mayores $p < 0.05$ prueba de Dunnett).

Después de este resultado, probamos si la D-serina era efectiva para revertir la disminución por envejecimiento en la conectividad funcional cerebral en las áreas analizadas. No encontramos cambios significativos en las ratas de mediana edad y en las ratas viejas suplementadas con D-serina en comparación con las que recibieron vehículo (FrA-RsCx: mediana edad vs mediana edad + D-serina, $p = 0.9534$; $t = 0.0588$; FrA- RsCx: viejo vs viejo + D-serina, $p = 0.1771$ $t = 1.387$; FrA-Cing: mediana edad vs mediana edad + D-serina, $p = 0.7197$, $t = 0.3623$; FrA-Cing: viejo vs viejo +D-serina; $p = 0.2204$, $t = 1.256$). Sin embargo, la conectividad funcional entre la corteza frontal de asociación con la corteza retrosplenial (Fig. 2D) y el cíngulo (Fig. 2E) tampoco fue estadísticamente diferente en comparación con ratas jóvenes, lo que demuestra que la D-serina conserva parcialmente la conectividad funcional que se ve afectada por el envejecimiento (FrA- RSCx: ANOVA de una vía, $F(3,31) = 2.65$, $p = 0.086$; ANOVA de una vía FrA-Cing, $F(3,31) = 1.76$, $p = 0.18$).

Posteriormente analizamos si el aumento de la conectividad funcional cerebral entre las cortezas frontal de asociación y la corteza retrosplenial y el cíngulo podría estar

asociado con la restauración de la flexibilidad cognitiva en animales viejos suplementados con D-serina.

El desempeño de ratas jóvenes, de mediana edad y viejas en la tarea de flexibilidad cognitiva (errores perseverativos) no se correlacionó con la conectividad de su red cerebral (jóvenes: $r^2 = 0.13$, $p = 0.27$, mediana edad: $r^2 = 0.0008$ $p = 0.89$; viejo: $r^2 = 0.0015$ $p = 0.88$; Fig. 11A), lo que significa que el aumento de errores perseverativos no se debe exclusivamente a una disminución en la conectividad de esta red. Sin embargo, las ratas suplementadas crónicamente con D-serina mostraron una correlación negativa entre el número de errores perseverantes y la fuerza de la conectividad funcional entre la corteza frontal y la corteza retrosplenial y el cíngulo (mediana edad + D-serina $r^2 = 0.93$ $p = 0.0068$; viejo+ D-serina, $r^2 = 0.070$ $p = 0.0023$; Fig. 11B). Estos resultados revelan que la D-serina revirtió la disminución de la flexibilidad cognitiva en ratas viejas al aumentar la conectividad funcional dentro de esta red cerebral que apunta a la corteza frontal de asociación como el centro de los efectos de la D-serina, regulando a la flexibilidad cognitiva a través de esta corteza que disminuye su actividad en el envejecimiento.

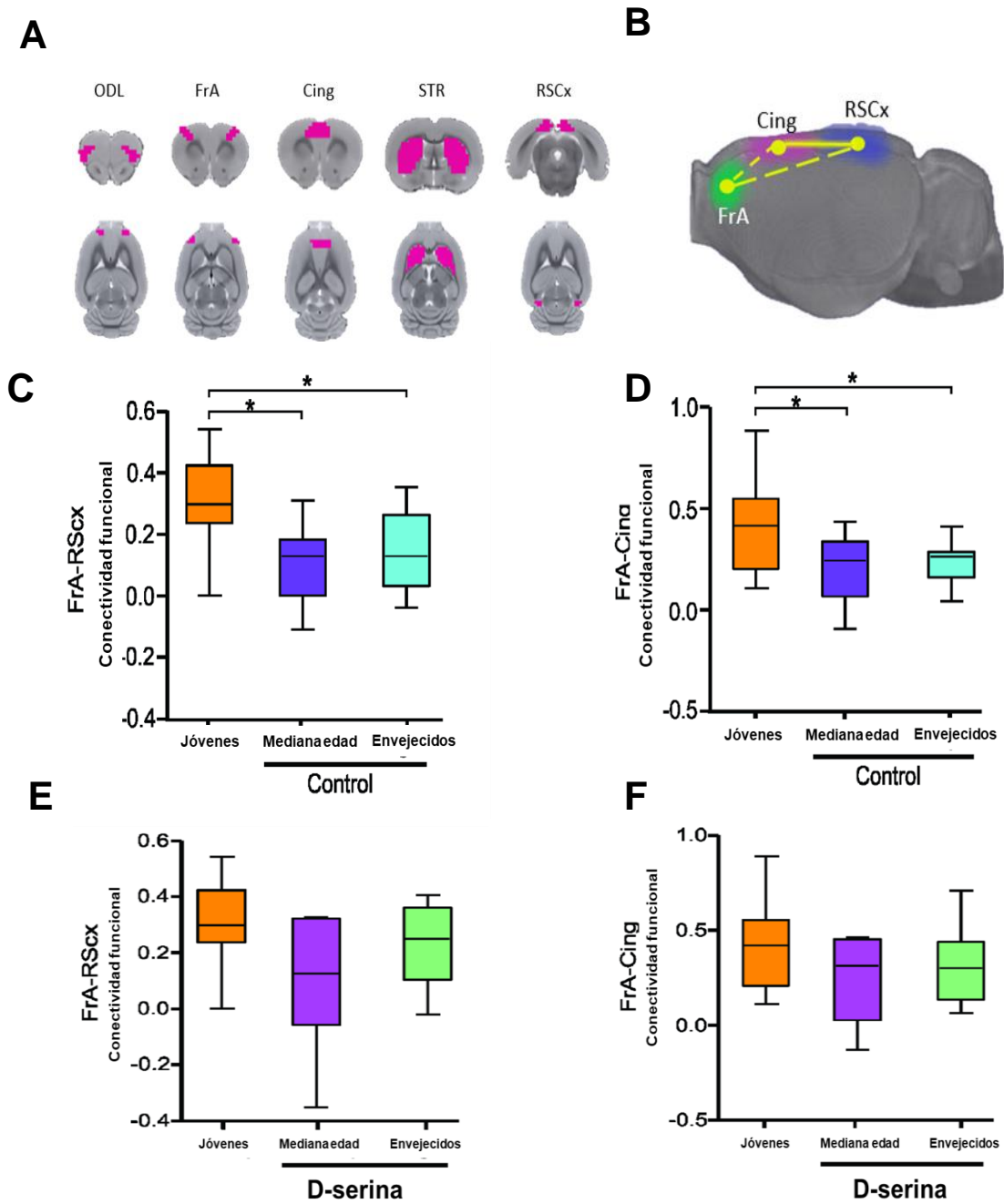


Figura 10. La disminución de la conectividad funcional del cerebro por el envejecimiento se revierte mediante la suplementación crónica de D-serina.

A) Regiones de interés (ROIs) para el análisis de conectividad funcional de la red. Cortes coronales y axiales de la plantilla de rata superpuestos con las regiones anatómicas del atlas de ROIs de la Universidad de Tohoku y los atlas de WHS. B) Red significativa disminuida por edad determinada con NBS compuesta por FrA,

Cing y RSCx C) Ratas de mediana edad y mayores tienen una conectividad significativamente menor entre la corteza frontal y retrosplenial y entre D) Corteza frontal y cingulada en comparación con ratas más jóvenes; estas conexiones no se ven afectadas por el envejecimiento en las ratas que recibieron suplementos de D-serina. * $p \leq 0.05$. En C y D, se grafican la mediana y el intercuartil (10-90%).

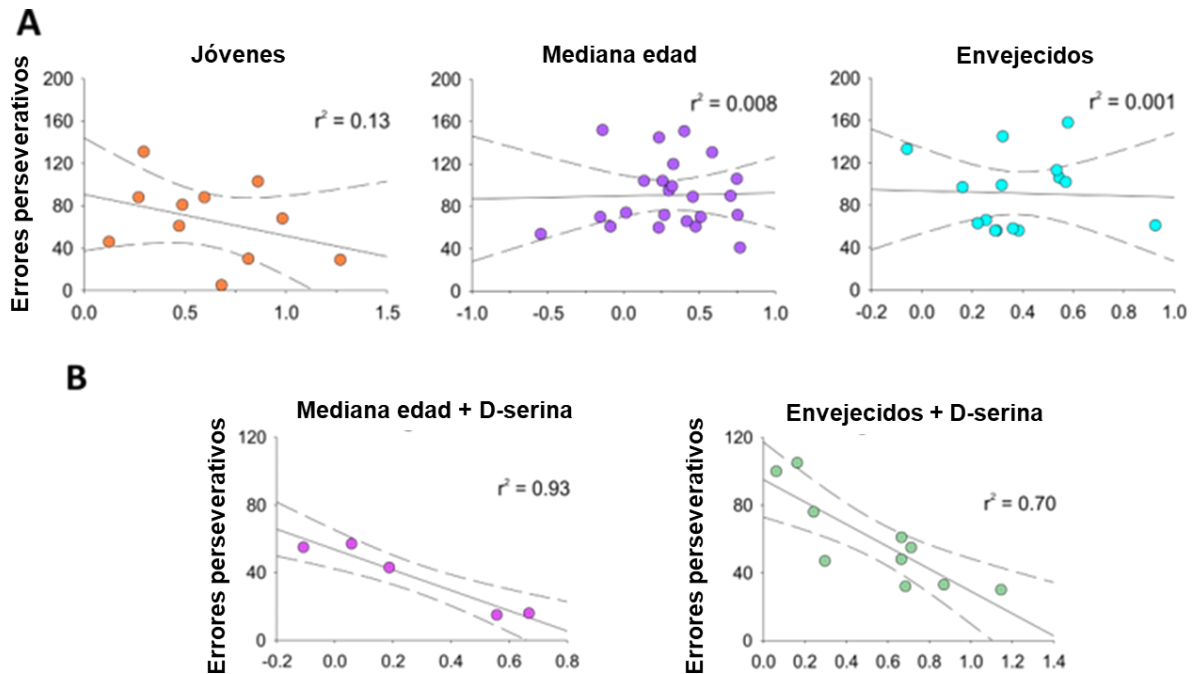


Figura 11. La D-serina hace que la conectividad funcional del cerebro sea relevante para el rendimiento de la flexibilidad cognitiva. A) Las ratas jóvenes, de mediana edad y viejos que recibieron el vehículo no mostraron una correlación entre la conectividad funcional de la red y los errores perseverantes. B) La suplementación crónica con D-serina en ratas de mediana edad y viejos tuvo una correlación negativa entre la conectividad funcional de la red y los errores perseverantes. mediana edad + D-serina, $r^2=0.93$ $p=0.0068$; viejos + D-serina, $r^2=0.070$ $p=0.0023$.

La D-serina no afecta componentes atencionales que disminuyen con la edad

La red cerebral afectada por el envejecimiento está involucrada en otras funciones cognitivas, tales como componentes atencionales que se asocian con la flexibilidad cognitiva. Para examinar si los efectos de la D-serina podrían extenderse a otras funciones cerebrales como la atención, comparamos el desempeño de las ratas evaluadas en flexibilidad cognitiva en una tarea de atención. Estando en la caja de condicionamiento operante, se volvió a entrenar a los animales para presionar la palanca ipsilateral a la luz que aparecía de manera aleatoria del lado derecho o izquierdo, si presionaba del lado ipsilateral se contabilizaba como un acierto y se evaluó a las ratas hasta llegar al 70% de ensayos correctos. Como medida del componente atencional, el día de la prueba disminuimos la duración de la luz (0.5 s) y cuantificamos el tiempo que tardaban los animales en responder (tiempo de reacción), así como el número de palanqueos correctos (presionar la palanca ipsilateral a la luz). Se compararon los aciertos y el tiempo de reacción entre grupos (Fig 12A). Observamos una disminución de ambos parámetros en los grupos de edad en comparación con las ratas jóvenes, mostrando un detrimento en el proceso de atención debido al envejecimiento (Fig 12B, aciertos: ANOVA de una vía, $F(3,68) = 11.49$, $p < 0.0001$; joven vs mediana edad $p < 0.05$; joven vs viejo $p < 0.05$, prueba de Dunnett; Tiempo de reacción: ANOVA de una vía, $F(3,69) = 6.22$, $p = 0.0033$; jóvenes vs mediana edad $p < 0.05$; jóvenes vs viejos $p < 0.05$, prueba de Dunnett). Luego probamos si la suplementación con D-serina también era capaz de revertir este detrimento (Fig. 12C, aciertos, ANOVA unidireccional, $F(3,46) = 7.008$, $p = 0.0022$; jóvenes vs mediana edad $p < 0.05$; joven vs viejo $p < 0.05$, prueba de Dunnett; tiempo de reacción: ANOVA de una vía, $F(3,48) = 22.16$, $p < 0.0001$). Sin embargo, en este caso, la suplementación con D-serina no pudo restaurar el detrimento de la atención en ratas viejas, lo que sugiere que la D-serina no es un potenciador cognitivo general para sujetos de edad avanzada

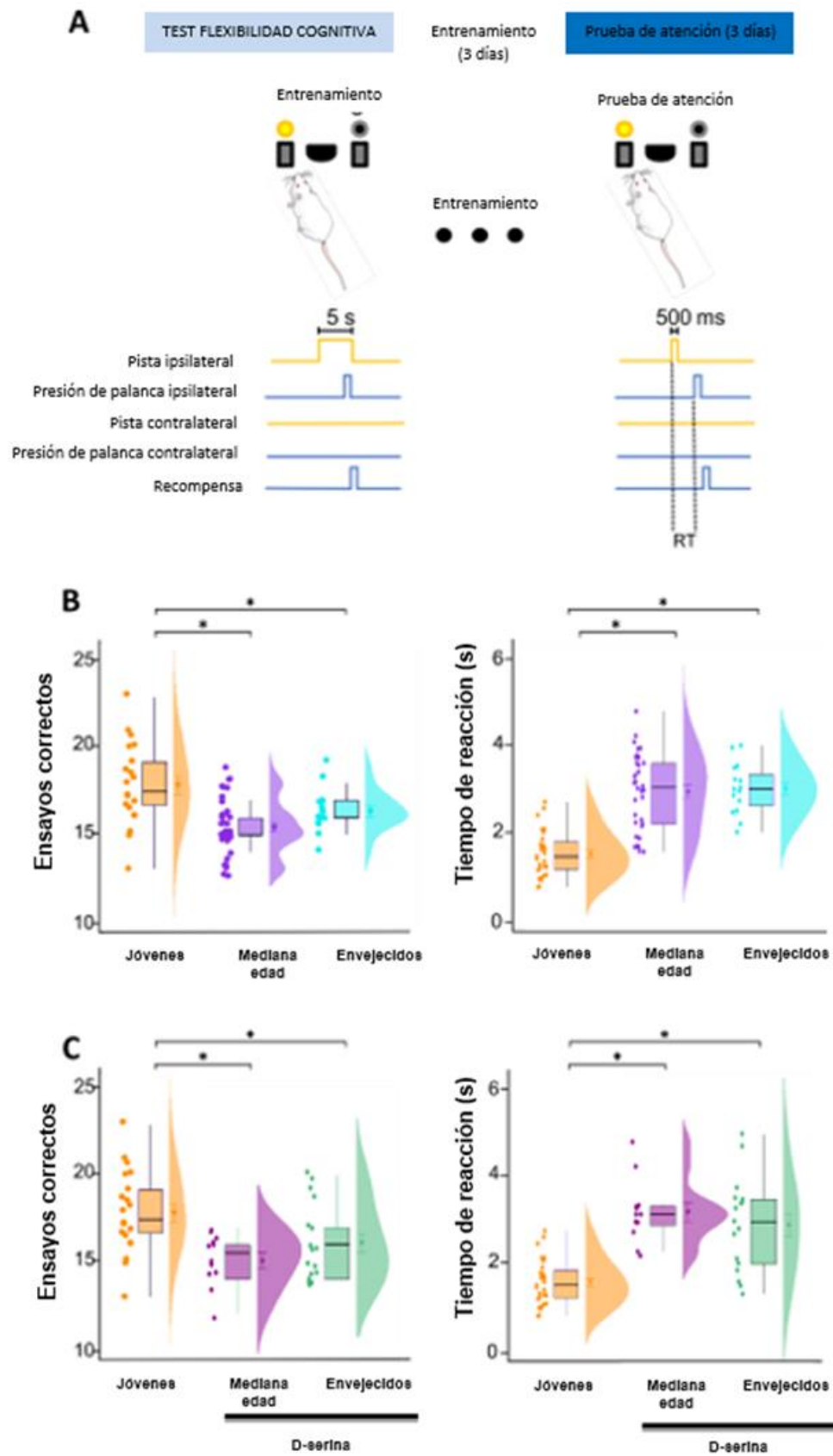


Figura 12. La D-serina no afectó los componentes de la atención disminuidos con la edad. A) *Diseño de tareas conductuales durante las sesiones de entrenamiento y la evaluación de la atención. Se contó una respuesta correcta cuando la rata presionó la palanca ipsilateral a la luz. El tiempo de reacción se determinó como el tiempo transcurrido entre que se apagó la luz y se presionó la palanca ipsilateral.* B) *El número de ensayos correctos disminuyó significativamente (izquierda) y el tiempo de reacción aumentó significativamente (derecha) en ratas de mediana edad y viejas en comparación con ratas jóvenes.* C) *Los ensayos correctos (izquierda) y el tiempo de reacción (derecha) no fueron modificados por la suplementación con D-serina en ratas de mediana edad y viejas. Los datos se expresan como mediana \pm IC 10 y 90%. * $p \leq 0.05$. y no se vio significativamente afectado por la suplementación con D-serina. Los datos de 6 meses pertenecen al proyecto*

La D-serina modula la actividad locomotora en ratas viejas

El movimiento y el desplazamiento son actividades que disminuyen en el envejecimiento. Estas actividades disminuyen, ya que, entre otras cosas, el sistema locomotor que está constituido por músculos, huesos, tendones y cartílago tiende al desgaste debido a la incapacidad para mantener el balance en la remodelación celular (Rivera-Villaseñor et al., 2022). La D-serina, es relevante para el movimiento, debido a que participa en todas las fases del remodelamiento óseo, regulando así el balance entre la formación y la reabsorción del hueso.

La salud del sistema locomotor puede observarse a través de la actividad locomotora espontánea, en componentes como la velocidad y la distancia. Para respondernos si la D-serina podía recuperar también la función motora, evaluamos la actividad locomotora espontánea de las ratas jóvenes, de mediana edad y viejas. Los animales permanecieron 3 días en cajas de actividad locomotora y se contabilizaron la velocidad y la distancia a la que interactuaban con esta rueda. Los animales jóvenes recorrieron una mayor distancia en el ciclo de día que los animales de mediana edad y que los animales viejos, mientras que no hubo diferencias entre

estos últimos dos grupos (Fig. 13A, ANOVA de una vía, $F(2, 33) = 25.29$, $p < 0.0001$; jóvenes vs mediana edad $p < 0.05$; jóvenes vs viejos $p < 0.05$; mediana edad vs viejos $p > 0.05$. prueba de Tukey). Los animales jóvenes, de mediana edad y viejos mostraron distintos perfiles de actividad en los ciclos de luz y oscuridad, los animales jóvenes tuvieron más actividad en el ciclo de oscuridad que los animales viejos (ANOVA de una vía (Figura 13A, ANOVA de una vía, $F(2, 33) = 105.8$, $p < 0.0001$; jóvenes vs mediana edad $p < 0.05$; jóvenes vs viejos $p < 0.05$; mediana edad vs viejos $p > 0.05$. prueba de Tukey) y no hubo diferencias entre los animales de mediana edad y los viejos. Esto refleja que los animales jóvenes se mantienen más activos en ambos ciclos que los animales envejecidos. Las ratas Wistar son consideradas animales nocturnos, es decir que la mayoría de su actividad se registra en el ciclo de oscuridad. Se observó una diferencia significativa entre la actividad en el ciclo de oscuridad en animales jóvenes (Figura 13B, Prueba T de dos vías, $p = 0.0012$), sin embargo, en animales de mediana edad y viejos, este cambio en la actividad no fue significativo (Figura 13C, D, Prueba T de dos vías, mediana edad vs mediana edad +D-serina, $p = 0.6325$; viejos vs viejos + D-serina $p = 0.095$), lo que indica que los circadianos de los animales se ven afectados por el envejecimiento.

La velocidad es un parámetro relevante que indica que existe fuerza y resistencia en los animales para realizar actividades físicas. Ese parámetro, se encuentra disminuido en animales viejos en comparación con los jóvenes (Figura 13E, ANOVA de una vía, $F(2, 69) = 8.410$, jóvenes vs mediana edad, $p = 0.1262$; jóvenes vs viejos, $p = 0.0003$, mediana edad vs viejos $p = 0.0920$). Para comprobar si había un cambio en la velocidad en ratas tratadas con D-serina, comparamos la velocidad medida en milisegundos y observamos que no existe un cambio significativo en ratas de mediana edad (Figura 13F, Prueba T de dos colas, mediana edad vs mediana edad +D-serina $p = 0.6216$), pero sí en ratas viejas (Figura 13G, Prueba T de dos colas, viejas vs viejas + D-serina, $p = 0.0259$).

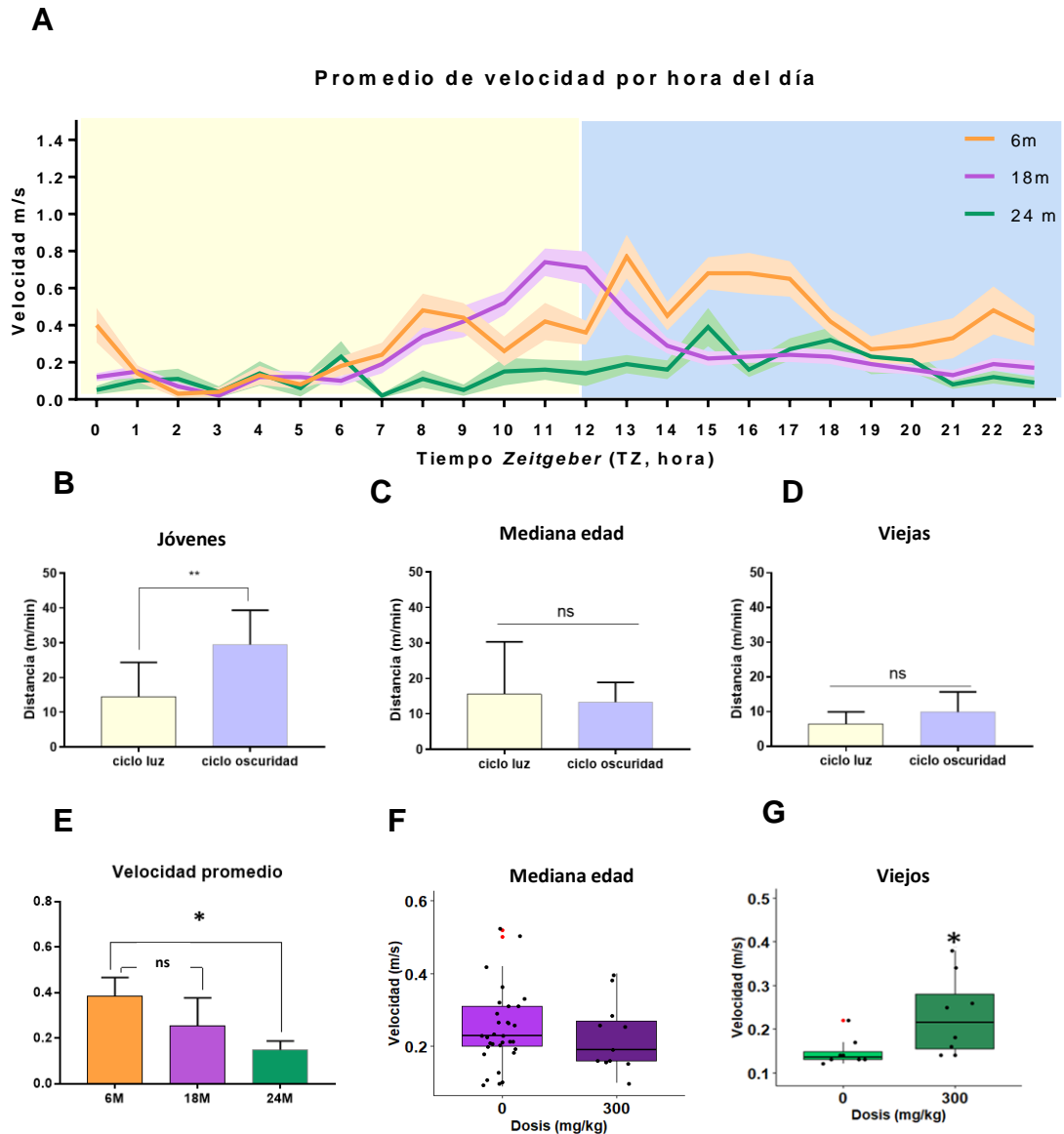


Figura 13. La D-serina modula la actividad locomotora en ratas de 24 meses
 A) Promedio de la velocidad de las ratas jóvenes, mediana edad y viejas en un periodo de 24 horas. B) La velocidad promedio alcanzada durante el día disminuye gradualmente en ratas de 18 y 24 meses. B) Distancia recorrida por las ratas jóvenes en el ciclo de luz y oscuridad C) Distancia recorrida por las ratas de mediana edad en el ciclo de luz y oscuridad D) Actividad de las ratas viejas en el ciclo de luz y oscuridad E) Comparación de la velocidad de los distintos grupos de edad F) Comparación de la velocidad de las ratas de mediana edad control y tratadas con

D-serina. G) Comparación de la velocidad de las ratas viejas controles y tratadas con D-serina.

Las intervenciones farmacológicas en el campo del envejecimiento tienen como objetivo retrasar, prevenir, disminuir o revertir el deterioro cognitivo relacionados con la edad. En el presente estudio, mostramos que la suplementación crónica con D-serina revierte el declive relacionado con el envejecimiento de redes a gran escala, de comportamiento y en actividad locomotora. La D-serina suplementada a ratas de mediana edad y viejas aumenta la flexibilidad cognitiva de una manera dependiente de la dosis, lo que hace que su rendimiento sea comparable al de las ratas jóvenes. Nuestros resultados apoyan la hipótesis de que el deterioro cognitivo relacionado con la edad está relacionado con una hipofunción de NMDAR como se ha demostrado anteriormente (Magnusson et al. 2007; Nicolle y Baxter 2003; Brim et al. 2013). Además, debido a que la suplementación crónica con D-serina fue suficiente para restaurar completamente la flexibilidad cognitiva en ratas de mediana edad y en ratas viejas, se sugiere que la disminución en la síntesis (Horio et al. 2011) y el contenido de D-serina cerebral (Foltyn et al. 2005; Turpin et al. 2011) es el principal responsable de la hipofunción NMDAR. De acuerdo con esto, no hay cambios relacionados con la edad en otros co-agonistas de NMDAR como la glicina (Turpin et al. 2011).

Los cambios asociados al envejecimiento en la conectividad funcional del cerebro se han reportado previamente en ratas y humanos (Ash et al., 2016; Damoiseaux, 2017; Liem et al., 2019), particularmente en los nodos de la DMN (Chou, Chen y Madden 2013; Wu et al. 2011) que regulan las funciones ejecutivas (Madden et al. 2020). Aquí, observamos que la conectividad funcional de la corteza frontal de asociación frontal (FrA) el cíngulo y la corteza retrosplenial se encuentra disminuida tanto en sujetos de mediana edad como en los viejos. Nuestros datos refuerzan la evidencia de que los detrimentos relacionados con el envejecimiento a un nivel de red a gran escala pueden recuperarse mediante la suplementación con D-serina. Estos cambios pueden estar relacionados con una actividad sináptica mejorada en

los grupos tratados con D-serina. Aunque el sustrato fisiológico preciso de los cambios en las redes de conectividad funcional del cerebro que se miden con la señal BOLD aún no está claro, está relacionado con la actividad neuronal espontánea excitadora e inhibitora (Mueller et al.2018; Moon et al.2021) y disminuciones en la complejidad sináptica que están particularmente comprometidas en el envejecimiento. Esto también puede verse afectado por cambios en las características morfológicas de las neuronas como el tamaño del soma, el número y el volumen de ramificaciones dendríticas y espinas (Wong et al. 2001; Kabaso et al. 2009). En los grupos tratados con D-serina, hay un aumento en las espinas maduras e inmaduras en FrA, lo que sugiere una organización más compleja que podría ser el sustrato de la mejora en las funciones disminuidas (Nava-Gómez et al., 2022). La evidencia muestra que las regiones frontales y los circuitos asociados a ellas se ven más afectados por el envejecimiento que otras estructuras. Los estudios de resonancia magnética muestran una reducción de la materia gris en las áreas de la neocorteza frontoparietal, la ínsula y el cerebelo que en las estructuras límbicas / paralímbicas, no siempre con diferencias de sexo o hemisféricas (Resnick et al. 2003, Raz, 2010, Taki et al. 2011)., Speisman et al.2013). Nuestros datos refuerzan la evidencia de que las disminuciones relacionadas con el envejecimiento a un nivel de red a gran escala pueden recuperarse mediante la suplementación con D-serina.

Por otro lado, niveles altos de D-serina se relacionan con períodos críticos de plasticidad y sinaptogénesis, como en el desarrollo (Fuchs 2006, Hashimoto 1993). La homeostasis de la D-serina es crucial para conservar las funciones cerebrales y su suplementación ha demostrado recuperar ciertos déficits, ratones knockout de la proteína precursora amiloide (APP-KO) muestran déficits en la dinámica, plasticidad y morfología neuronal que se rescatan con un tratamiento crónico con D-serina (Zou et al., 2016). La D-serina también puede aumentar la densidad neuronal en ratones SR - / - modulando a la proteína *Arc* (Balu, 2014). Los niveles de D-serina pueden elevarse ante una lesión cerebral como una convulsión o lesiones cerebrales, la

microglía juega un papel crucial en este aumento y los efectos dependen del área del cerebro donde se ha presentado daño. En el área entorrinal medial (MEA), la D-serina tiene un efecto antagonista en los NMDAR formados por las subunidades NR1 y NR3 siendo un efecto protector en la epilepsia y lesiones cerebrales (Beesley 2020).

La cognición mejorada se acompaña de la remodelación estructural de las sinapsis como expresión de nuevas espinas dendríticas como reflejo de la plasticidad neuronal. Nuestros hallazgos mostraron que la suplementación crónica de D-serina oral fue suficiente para restaurar los déficits asociados con el envejecimiento a nivel de la conectividad funcional del cerebro y el desempeño conductual. Esto también respalda que los transportadores de D-serina en el intestino (ASCT1, ASCT2), así como los del cerebro (ATB0) (Foster et al.2016; Kaplan et al.2018) en ratas envejecidas, funcionan correctamente y plantean la posibilidad de que la administración oral la suplementación a dosis bajas de D-serina podría usarse como un objetivo terapéutico para revertir los déficits cognitivos asociados con el envejecimiento.

6. CONCLUSIONES

1. La atención y la flexibilidad cognitiva disminuyen con la edad.
2. La D-serina revierte el declive en la flexibilidad cognitiva en ratas viejas y de mediana edad
3. Existe una disminución en la conectividad funcional cerebral de las ratas de mediana edad y las viejas entre las cortezas frontal -retrosplenial y entre las cortezas frontal – cingulada.
4. La D-serina modifica la conectividad funcional cerebral de las ratas viejas en las regiones exploradas.

5. La modificación en la conectividad funcional cerebral de las ratas viejas por el tratamiento de D-serina, se relaciona con el desempeño en la tarea de flexibilidad cognitiva.
6. La actividad locomotora medida como la velocidad y la distancia recorridas disminuye en ratas de mediana edad y en ratas viejas.
7. La D-serina mejora la actividad locomotora en ratas viejas
8. La D-serina como tratamiento crónico administrado por vía oral mejora la flexibilidad cognitiva, la conectividad funcional cerebral y la actividad locomotora en ratas viejas.

7. REFERENCIAS

- Abdel Razek, A. A. K. (2016). Imaging of connective tissue diseases of the head and neck. *The Neuroradiology Journal*, 29(3), 222. <https://doi.org/10.1177/1971400916639605>
- Alvarado García, Alejandra María; Salazar Maya, Á. M. (2014). Análisis del concepto de envejecimiento. *Gerokomos*, 25(6), 57–62. <https://doi.org/10.4321/S1134-928X2014000200002>
- An, H. Y., Chen, W., Wang, C. W., Yang, H. F., Huang, W. T., & Fan, S. Y. (2020). The Relationships between Physical Activity and Life Satisfaction and Happiness among Young, Middle-Aged, and Older Adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(13), 1–10. <https://doi.org/10.3390/IJERPH17134817>
- Anderson, V., Jacobs, Rani., & Anderson, P. J. (Peter J. (2008). *Executive functions and the frontal lobes : a lifespan perspective*. Taylor & Francis.
- Angel, L., Fay, S., Bouazzaoui, B., Baudouin, A., & Isingrini, M. (2010). Protective role of educational level on episodic memory aging: An event-related potential study. *Brain and Cognition*, 74(3), 312–323. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2010.08.012>

- Arrondo, P., Elía-Zudaire, Ó., Martí-Andrés, G., Fernández-Seara, M. A., & Riverol, M. (2022). Grey matter changes on brain MRI in subjective cognitive decline: a systematic review. *Alzheimer's Research & Therapy*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/S13195-022-01031-6>
- Ash, J. A., Lu, H., Taxier, L. R., Long, J. M., Yang, Y., Stein, E. A., & Rapp, P. R. (2016a). Functional connectivity with the retrosplenial cortex predicts cognitive aging in rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(43), 12286–12291. <https://doi.org/10.1073/pnas.1525309113>
- Ash, J. A., Lu, H., Taxier, L. R., Long, J. M., Yang, Y., Stein, E. A., & Rapp, P. R. (2016b). Functional connectivity with the retrosplenial cortex predicts cognitive aging in rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(43), 12286–12291. <https://doi.org/10.1073/pnas.1525309113>
- Ash, J. A., Lu, H., Taxier, L. R., Long, J. M., Yang, Y., Stein, E. A., & Rapp, P. R. (2016c). Functional connectivity with the retrosplenial cortex predicts cognitive aging in rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(43), 12286–12291. <https://doi.org/10.1073/pnas.1525309113>
- Axelrod, B. N., Jiron, C. C., & Henry, R. R. (1993). Performance of adults ages 20 to 90 on the abbreviated Wisconsin Card Sorting Test. *Clinical Neuropsychologist*, 7(2), 205–209. <https://doi.org/10.1080/13854049308401523>
- Baez, M. V., Cercato, M. C., & Jerusalinsky, D. A. (2018). NMDA receptor subunits change after synaptic plasticity induction and learning and memory acquisition. En *Neural Plasticity* (Vol. 2018). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2018/5093048>
- Bajic, D., Craig, M. M., Borsook, D., & Becerra, L. (2016). Probing Intrinsic Resting-State Networks in the Infant Rat Brain. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 10(October), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00192>

- Balu, D. T., & Coyle, J. T. (2012). Neuronal d-serine regulates dendritic architecture in the somatosensory cortex. *Neuroscience Letters*, 517(2), 77–81. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.04.020>
- Bardaweel, S. K., Alzweiri, M., & Ishaqat, A. A. (2014). D-Serine in neurobiology: CNS neurotransmission and neuromodulation. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 41(2), 164–176. <https://doi.org/10.1017/s031716710001653x>
- Bastos Leite, A. J., Scheltens, P., & Barkhof, F. (2004). Pathological aging of the brain: an overview. *Topics in Magnetic Resonance Imaging: TMRI*, 15(6), 369–389. <https://doi.org/10.1097/01.RMR.0000168070.90113.DC>
- Battich, L., Fairhurst, M., & Deroy, O. (2020). Coordinating attention requires coordinated senses. *Psychonomic Bulletin & Review*, 27(6), 1126. <https://doi.org/10.3758/S13423-020-01766-Z>
- Beane, M., & Marrocco, R. T. (2004). Norepinephrine and acetylcholine mediation of the components of reflexive attention: implications for attention deficit disorders. *Progress in Neurobiology*, 74(3), 167–181. <https://doi.org/10.1016/J.PNEUROBIO.2004.09.001>
- Beltrán-Castillo, S., Olivares, M. J., Contreras, R. A., Zúñiga, G., Llona, I., Von Bernhardi, R., & Eugénin, J. L. (2017). D-serine released by astrocytes in brainstem regulates breathing response to CO₂ levels. *Nature Communications*, 8(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00960-3>
- Benayoun, B. A., Pollina, E. A., & Brunet, A. (2015). Epigenetic regulation of ageing: linking environmental inputs to genomic stability. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 16(10), 593–610. <https://doi.org/10.1038/nrm4048>
- Berchtold, N. C., & Cotman, C. W. (2009). Normal and Pathological Aging: From Animals to Humans. *Animal Models of Human Cognitive Aging*, 1–28. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-422-3_1

- Berry, A. S., Shah, V. D., Baker, S. L., Vogel, J. W., O'Neil, J. P., Janabi, M., Schwimmer, H. D., Marks, S. M., & Jagust, W. J. (2016a). Aging affects dopaminergic neural mechanisms of cognitive flexibility. *Journal of Neuroscience*, *36*(50), 12559–12569. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0626-16.2016>
- Berry, A. S., Shah, V. D., Baker, S. L., Vogel, J. W., O'Neil, J. P., Janabi, M., Schwimmer, H. D., Marks, S. M., & Jagust, W. J. (2016b). Aging Affects Dopaminergic Neural Mechanisms of Cognitive Flexibility. *Journal of Neuroscience*, *36*(50), 12559–12569. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0626-16.2016>
- Billard, J. M. (2015). D-Serine in the aging hippocampus. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, *116*, 18–24. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2015.02.013>
- Bissonette, G. B., & Roesch, M. R. (2017). Neurophysiology of rule switching in the corticostriatal circuit. *Neuroscience*, *345*, 64. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2016.01.062>
- Bloem, B., Poorthuis, R. B., & Mansvelder, H. D. (2014). Cholinergic modulation of the medial prefrontal cortex: the role of nicotinic receptors in attention and regulation of neuronal activity. *Frontiers in Neural Circuits*, *8*(MAR). <https://doi.org/10.3389/FNCIR.2014.00017>
- Bloom, D. E., & Luca, D. L. (2016). *The Global Demography of Aging*. 3–56. <https://doi.org/10.1016/BS.HESPA.2016.06.002>
- Bodner, O., Radzishevsky, I., Foltyn, V. N., Touitou, A., Valenta, A. C., Rangel, I. F., Panizzutti, R., Kennedy, R. T., Billard, J. M., & Wolosker, H. (2020). D-serine signaling and NMDAR-mediated synaptic plasticity are regulated by system A-type of glutamine/ D-serine dual transporters. *Journal of Neuroscience*, *40*(34), 6489–6502. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0801-20.2020>
- Brigman, J. L., Graybeal, C., & Holmes, A. (2010). Predictably irrational: Assaying cognitive inflexibility in mouse models of schizophrenia. *Frontiers in Neuroscience*, *4*(MAY), 19–28. <https://doi.org/10.3389/neuro.01.013.2010>

- Brown, R. W., Cheng, Y.-C. N., Haacke, E. M., Thompson, M. R., & Venkatesan, R. (s/f). *Magnetic resonance imaging: physical principles and sequence design*. Recuperado el 10 de diciembre de 2022, a partir de <https://www.wiley.com/en-us/Magnetic+Resonance+Imaging%3A+Physical+Principles+and+Sequence+Design%2C+2nd+Edition-p-9780471720850>
- Bukhari, Q., Schroeter, A., Cole, D. M., & Rudin, M. (2017). Resting State fMRI in Mice Reveals Anesthesia Specific Signatures of Brain Functional Networks and Their Interactions. *Frontiers in Neural Circuits*, 11(February), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fncir.2017.00005>
- Cabeza, R., Albert, M., Belleville, S., Craik, F. I. M., Duarte, A., Grady, C. L., Lindenberger, U., Nyberg, L., Park, D. C., Reuter-Lorenz, P. A., Rugg, M. D., Steffener, J., & Rajah, M. N. (2018). Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(11), 701–710. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0068-2>
- Caçola, P., Roberson, J., & Gabbard, C. (2013). Aging in movement representations for sequential finger movements: A comparison between young-, middle-aged, and older adults. *Brain and Cognition*, 82(1), 1–5. <https://doi.org/10.1016/J.BANDC.2013.02.003>
- Caldwell, J. T., Dieseldorff Jones, K. M., Park, H., Pinto, J. R., Ghosh, P., Reid-Foley, E. C., Ulrich, B., Delp, M. D., Behnke, B. J., & Muller-Delp, J. M. (2021). Aerobic exercise training reduces cardiac function and coronary flow-induced vasodilation in mice lacking adiponectin. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 321(1), H1–H14. <https://doi.org/10.1152/AJPHEART.00885.2020>
- Camilleri, M. (2022). The aging gastrointestinal tract: digestive and motility problems. *Yamada's Textbook of Gastroenterology*, 505–511. <https://doi.org/10.1002/9781119600206.CH26>

- Cammarata, C., & de Rosa, E. D. (2022). Interaction of cholinergic disruption and age on cognitive flexibility in rats. *Experimental Brain Research*, *240*(11), 2989–2997. <https://doi.org/10.1007/S00221-022-06472-X/FIGURES/2>
- Cattell, R. B. (1963). Theory of fluid and crystallized intelligence: A critical experiment. *Journal of Educational Psychology*, *54*(1), 1–22. <https://doi.org/10.1037/h0046743>
- Champagne-Lavau, M., Charest, A., Anselmo, K., Rodriguez, J. P., & Blouin, G. (2012). Theory of mind and context processing in schizophrenia: The role of cognitive flexibility. *Psychiatry Research*, *200*(2–3), 184–192. <https://doi.org/10.1016/J.PSYCHRES.2012.06.011>
- Chou, Y. hui, Chen, N. kuei, & Madden, D. J. (2013). Functional brain connectivity and cognition: effects of adult age and task demands. *Neurobiology of Aging*, *34*(8), 1925–1934. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2013.02.012>
- Colonnese, M., Phillips, M., Constantine-Paton, M., Kaila, K., & Jasanoff, A. (2008). Development of hemodynamic responses and functional connectivity in rat somatosensory cortex. *Nature Neuroscience*, *11*(1), 72–79. <https://doi.org/10.1038/NN2017>
- Commodari, E. (2016). The role of age, cognitive functioning and gender on the “attentional activity rate”. *Life Span and Disability*, *19*(1), 21–43.
- Cui, H., Kong, Y., & Zhang, H. (2012). Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, and Aging. *Journal of Signal Transduction*, *2012*, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2012/646354>
- Curiati, P. K., Tamashiro, J. H., Squarzoni, P., Duran, F. L. S., Santos, L. C., Wajngarten, M., Leite, C. C., Vallada, H., Menezes, P. R., Scazufca, M., Busatto, G. F., & Alves, T. C. T. F. (2009). Brain Structural Variability due to Aging and Gender in Cognitively Healthy Elders: Results from the São Paulo Ageing and Health Study. *American Journal of Neuroradiology*, *30*(10), 1850–1856. <https://doi.org/10.3174/AJNR.A1727>

- Cutler, J., Wittmann, M. K., Abdurahman, A., Hargitai, L. D., Drew, D., Husain, M., & Lockwood, P. L. (2021). Ageing is associated with disrupted reinforcement learning whilst learning to help others is preserved. *Nature Communications* 2021 12:1, 12(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24576-w>
- Czeredys, M., Mysiorek, C., Kulikova, N., Samluk, Ł., Berezowski, V., Cecchelli, R., & Nałęcz, K. A. (2008). A polarized localization of amino acid/carnitine transporter B0,+ (ATB0,+) in the blood–brain barrier. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 376(2), 267–270. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.08.122>
- Daffner, K. R., Mesulam, M. M., Scinto, L. F. M., Acar, D., Calvo, V., Faust, R., Chabrierie, A., Kennedy, B., & Holcomb, P. (2000). The central role of the prefrontal cortex in directing attention to novel events. *Brain*, 123(5), 927–939. <https://doi.org/10.1093/brain/123.5.927>
- Dajani, D. R., & Uddin, L. Q. (2015). Demystifying cognitive flexibility: Implications for clinical and developmental neuroscience. *Trends in Neurosciences*, 38(9), 571. <https://doi.org/10.1016/J.TINS.2015.07.003>
- Damoiseaux, J. S. (2017). Effects of aging on functional and structural brain connectivity. *NeuroImage*, 160, 32–40. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.01.077>
- Dang, L. C., O'Neil, J. P., & Jagust, W. J. (2012). Dopamine Supports Coupling of Attention-Related Networks. *Journal of Neuroscience*, 32(28), 9582–9587. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0909-12.2012>
- Davis, S. W., Dennis, N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S., & Cabeza, R. (2008). Qué PASA? The Posterior–Anterior Shift in Aging. *Cerebral Cortex*, 18(5), 1201–1209. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHM155>
- de Bourbon-Teles, J., Bentley, P., Koshino, S., Shah, K., Dutta, A., Malhotra, P., Egner, T., Husain, M., & Soto, D. (2014). Thalamic Control of Human Attention Driven by Memory and Learning. *Current Biology*, 24(9), 993. <https://doi.org/10.1016/J.CUB.2014.03.024>

- Deaton, A., Besley, T., Case, A., Diener, E., Graham, C., Helliwell, J., Kahneman, D., Laibson, D., Layard, R., Oswald, A., Phelps, G., Arora, R., & Smith, J. (2007). *Aging and wellbeing around the world: evidence from the Gallup World Poll*.
- dela Peña, I., Shen, G., & Shi, W. X. (2021). Droxidopa alters dopamine neuron and prefrontal cortex activity and improves attention-deficit/hyperactivity disorder-like behaviors in rats. *European Journal of Pharmacology*, 892, 173826. <https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2020.173826>
- Deplano, L., Piga, M., Porcu, M., Stecco, A., Suri, J. S., Mannelli, L., Cauli, A., Carriero, A., & Saba, L. (2021). Whole-Body MRI in Rheumatology: Major Advances and Future Perspectives. *Diagnostics 2021, Vol. 11, Page 1770, 11(10)*, 1770. <https://doi.org/10.3390/DIAGNOSTICS11101770>
- Donegan, J. J., Girotti, M., Weinberg, M. S., & Morilak, D. A. (2014). A novel role for brain interleukin-6: Facilitation of cognitive flexibility in rat orbitofrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 34(3), 953–962. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3968-13.2014>
- Domingues-Faria C, Vasson MP, Goncalves-Mendes N, Boirie Y, Walrand S. Skeletal muscle regeneration and impact of aging and nutrition. *Ageing Res Rev*. 2016 Mar;26:22-36. doi: 10.1016/j.arr.2015.12.004. Epub 2015 Dec 9. PMID: 26690801.
- Dröge, W., & Schipper, H. M. (2007). Oxidative stress and aberrant signaling in aging and cognitive decline. *Aging Cell*, 6(3), 361. <https://doi.org/10.1111/J.1474-9726.2007.00294.X>
- Durrant, A. R., & Heresco-Levy, U. (2014). D-Serine in Neuropsychiatric Disorders: New Advances. *Advances in Psychiatry*, 2014, 1–16. <https://doi.org/10.1155/2014/859735>
- E, C., & M, G. (2008). Attention and aging. *Aging Clinical and Experimental Research*, 20(6), 578–584. <https://doi.org/10.1007/BF03324887>
- Ehmsen, J. T., Ma, T. M., Sason, H., Rosenberg, D., Ogo, T., Furuya, S., Snyder, S. H., & Wolosker, H. (2013). D-serine in glia and neurons derives from 3-

phosphoglycerate dehydrogenase. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(30), 12464–12469. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4914-12.2013>

Elliott, M. L., Caspi, A., Houts, R. M., Ambler, A., Broadbent, J. M., Hancox, R. J., Harrington, H., Hogan, S., Keenan, R., Knodt, A., Leung, J. H., Melzer, T. R., Purdy, S. C., Ramrakha, S., Richmond-rakerd, L. S., Righarts, A., Sugden, K., Thomson, W. M., Thorne, P. R., ... Poulton, R. (2021). Implications for Future Frailty Risk and Policy. *Nature Aging*, 1(March). <http://dx.doi.org/10.1038/s43587-021-00044-4>

Emmons, K. A., KC Lee, A., Estes, A., Dager, S., Larson, E., McCloy, D. R., st. John, T., & Lau, B. K. (2022). Auditory Attention Deployment in Young Adults with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 52(4), 1752–1761. <https://doi.org/10.1007/S10803-021-05076-8/FIGURES/4>

Ferguson, H. J., Brunsdon, V. E. A., & Bradford, E. E. F. (2021). The developmental trajectories of executive function from adolescence to old age. *Scientific Reports* 2021 11:1, 11(1), 1–17. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80866-1>

Fernández-Ballesteros, R., Botella, J., Zamarrón, M. D., Molina, M. Á., Cabras, E., Schettini, R., & Tárraga, L. (2012). Cognitive plasticity in normal and pathological aging. *Clinical Interventions in Aging*, 7, 15. <https://doi.org/10.2147/CIA.S27008>

Ferrari, L., Turrini, G., Crestan, V., Bertani, S., Cristofori, P., Bifone, A., & Gozzi, A. (2012). A robust experimental protocol for pharmacological fMRI in rats and mice. *Journal of Neuroscience Methods*, 204(1), 9–18. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2011.10.020>

Fischer, D., Boes, A., Demertzi, A., Evrard, H., Laureys, S., Edlow, B., Liu, H., Saper, C., Pascual-Leone, A., Fox, M., & Geerling, J. (2016). A human brain network based on coma-causing brainstem lesions. *Neurology*, 1–8. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003404>

- Flores-Dourojeanni, J. P., van Rijt, C., van den Munkhof, M. H., Boekhoudt, L., Luijendijk, M. C. M., Vanderschuren, L. J. M. J., & Adan, R. A. H. (2021). Temporally Specific Roles of Ventral Tegmental Area Projections to the Nucleus Accumbens and Prefrontal Cortex in Attention and Impulse Control. *Journal of Neuroscience*, *41*(19), 4293–4304. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0477-20.2020>
- Foltyn, V. N., Bendikov, I., De Miranda, J., Panizzutti, R., Dumin, E., Shleper, M., Li, P., Toney, M. D., Kartvelishvily, E., & Wolosker, H. (2005). Serine racemase modulates intracellular D-serine levels through an alpha,beta-elimination activity. *The Journal of Biological Chemistry*, *280*(3), 1754–1763. <https://doi.org/10.1074/jbc.M405726200>
- Fuchs, S. A., Dorland, L., Velden, M. G. D. S.-V. Der, Hendriks, M., Klomp, L. W. J., Berger, R., & Koning, T. J. De. (2006). D-serine in the developing human central nervous system. *Annals of Neurology*, *60*(4), 476–480. <https://doi.org/10.1002/ANA.20977>
- Gaigbe-Togbe, V., Bassarsky, L., Gu, D., Spoorenberg, T., & Zeifman, L. (2022). *World Population Prospects 2022*. https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pdf/files/wpp2022_summary_of_results.pdf
- Gajewski, P. D., Wild-Wall, N., Schapkin, S. A., Erdmann, U., Freude, G., & Falkenstein, M. (2010). Effects of aging and job demands on cognitive flexibility assessed by task switching. *Biological Psychology*, *85*(2), 187–199. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCHO.2010.06.009>
- García-peña, C., Sánchez-garrido, N., Wynne-, E. G., Moreno-peniche, B., & Pérez-zepeda, M. U. (2017). *Collective violence and the health of the elderly: a cross-sectional analysis of a population-based national survey in Mexico*. *7*, 1–7.
- Genchi, G. (2017). An overview on d-amino acids. *Amino Acids*, *49*(9), 1521–1533. <https://doi.org/10.1007/s00726-017-2459-5>

- Gendle, M. H., Strawderman, M. S., Mactutus, C. F., Booze, R. M., Levitsky, D. A., & Strupp, B. J. (2003). Impaired sustained attention and altered reactivity to errors in an animal model of prenatal cocaine exposure. *Brain Research. Developmental Brain Research*, 147(1–2), 85–96. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14741754/>
- Geoffrey Scarre. (2016). *The Palgrave Handbook of the Philosophy of Aging by Geoffrey Scarre / Kissly: Affordable Ebooks*. Palgrave Macmillan UK.
- Glorioso, C., & Sibille, E. (2011). Between destiny and disease: Genetics and molecular pathways of human central nervous system aging. *Progress in Neurobiology*, 93(2), 165–181. <https://doi.org/10.1016/J.PNEUROBIO.2010.11.006>
- Goldspink, G. (2012). Age-related loss of muscle mass and strength. *Journal of Aging Research*, 2012, 158279. <https://doi.org/10.1155/2012/158279>
- Goldstein, S., Naglieri, J. A., Princiotta, D., & Otero, T. M. (2014). Introduction: A History of Executive Functioning as a Theoretical and Clinical Construct. En *Handbook of Executive Functioning* (pp. 3–12). Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8106-5_1
- Gomes, M. J., Martinez, P. F., Pagan, L. U., Damatto, R. L., Cezar, M. D. D. M., Lima, A. R. R., Okoshi, K., & Okoshi, M. P. (2017). Skeletal muscle aging: influence of oxidative stress and physical exercise. *Oncotarget*, 8(12), 20428–20440. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14670>
- Gonzalez, K. D. (2015). Envejecimiento demográfico en México : análisis comparativo entre las entidades federativas. *Conapo*, 129.
- Gorges, M., Roselli, F., Müller, H. P., Ludolph, A. C., Rasche, V., & Kassubek, J. (2017). Functional connectivity mapping in the animal model: Principles and applications of resting-state fMRI. *Frontiers in Neurology*, 8(MAY), 200. <https://doi.org/10.3389/FNEUR.2017.00200/BIBTEX>
- Grandjean, J., Schroeter, A., Batata, I., & Rudin, M. (2014). Optimization of anesthesia protocol for resting-state fMRI in mice based on differential effects of anesthetics on

- functional connectivity patterns. *NeuroImage*, 102(P2), 838–847. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.08.043>
- Grospe, G. M., Baker, P. M., & Ragozzino, M. E. (2018). Cognitive Flexibility Deficits Following 6-OHDA Lesions of the Rat Dorsomedial Striatum. *Neuroscience*, 374, 80–90. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.01.032>
- Grover, V. P. B., Tognarelli, J. M., Crossey, M. M. E., Cox, I. J., Taylor-Robinson, S. D., & McPhail, M. J. W. (2015). Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques: Lessons for Clinicians. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 5(3), 246. <https://doi.org/10.1016/J.JCEH.2015.08.001>
- Guidi, M., Kumar, A., & Foster, T. C. (2015). *Behavioral/Cognitive Impaired Attention and Synaptic Senescence of the Prefrontal Cortex Involves Redox Regulation of NMDA Receptors*. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3523-14.2015>
- Gullstrand, J., Claidière, N., & Fagot, J. (2022). Age effect in expert cognitive flexibility in Guinea baboons (*Papio papio*). *Behavioural Brain Research*, 434, 114043. <https://doi.org/10.1016/J.BBR.2022.114043>
- Guttman, Z. R., Ghahremani, D. G., Pochon, J.-B., Dean, A. C., & London, E. D. (2021). Age Influences Loss Aversion Through Effects on Posterior Cingulate Cortical Thickness. *Frontiers in Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/FNINS.2021.673106>
- H, W., & I, R. (2013). The serine shuttle between glia and neurons: implications for neurotransmission and neurodegeneration. *Biochemical Society Transactions*, 41(6), 1546–1550. <https://doi.org/10.1042/BST20130220>
- Hadas, I., Gal, R., Bokovza, L., Meiran, N., Feifel, D., & Zangen, A. (2016). Exposure to salient, dynamic sensory stimuli during development increases distractibility in adulthood. *Scientific Reports* 2016 6:1, 6(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/srep21129>

- Hamilton, D. A., & Brigman, J. L. (2015). Behavioral flexibility in rats and mice: Contributions of distinct frontocortical regions. *Genes, Brain and Behavior*, *14*(1), 4–21. <https://doi.org/10.1111/GBB.12191>
- Hanania, R., & Smith, L. B. (2010). Selective attention and attention switching: towards a unified developmental approach. *Developmental Science*, *13*(4), 622–635. <https://doi.org/10.1111/J.1467-7687.2009.00921.X>
- Harada, C. N., Love, M. C. N., & Triebel, K. (2013). NIH Public Access. *Clin Geriatr Med.*, *29*(4), 737–752. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.002.Normal>
- Haro, S., Rao, H. M., Quatieri, T. F., & Smalt, C. J. (2022). EEG alpha and pupil diameter reflect endogenous auditory attention switching and listening effort. *European Journal of Neuroscience*, *55*(5), 1262–1277. <https://doi.org/10.1111/EJN.15616>
- Hasegawa, H., Masuda, N., Natori, H., Shinohara, Y., & Ichida, K. (2019). Pharmacokinetics and toxicokinetics of D-serine in rats. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, *162*, 264–271. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.09.026>
- Hashimoto, A., Kumashiro, S., Nishikawa, T., Oka, T., Takahashi, K., Mito, T., Takashima, S., Doi, N., Mizutani, Y., Yamazaki, T., Kaneko, T., & Ootomo, E. (1993). Embryonic Development and Postnatal Changes in Free d-Aspartate and d-Serine in the Human Prefrontal Cortex. *Journal of Neurochemistry*, *61*(1), 348–351. <https://doi.org/10.1111/J.1471-4159.1993.TB03575.X>
- Hashimoto, A., Nishikawa, T., Oka, T., & Takahashi, K. (1993). Endogenous d-Serine in Rat Brain: N-Methyl-d-Aspartate Receptor-Related Distribution and Aging. *Journal of Neurochemistry*, *60*(2), 783–786. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1993.tb03219.x>
- Hashimoto, A., Nishikawa, T., Oka, T., Takahashi, K., & Hayashi, T. (1992). Determination of free amino acid enantiomers in rat brain and serum by high-performance liquid chromatography after derivatization with N-tert.-butyloxycarbonyl-L-cysteine and o-phthaldialdehyde. *Journal of Chromatography B*:

Biomedical Sciences and Applications, 582(1–2), 41–48.
[https://doi.org/10.1016/0378-4347\(92\)80300-F](https://doi.org/10.1016/0378-4347(92)80300-F)

Hashimoto, A., Oka, T., & Nishikawa, T. (1995). Extracellular concentration of endogenous free d-serine in the rat brain as revealed by in vivo microdialysis. *Neuroscience*, 66(3), 635–643. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(94\)00597-X](https://doi.org/10.1016/0306-4522(94)00597-X)

Hasselmo, M. E., & McGaughy, J. (2004). High acetylcholine levels set circuit dynamics for attention and encoding and low acetylcholine levels set dynamics for consolidation. *Progress in Brain Research*, 145, 207–231. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(03\)45015-2](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(03)45015-2)

Hatanaka, T., Huang, W., Nakanishi, T., Bridges, C. C., Smith, S. B., Prasad, P. D., Ganapathy, M. E., & Ganapathy, V. (2002). Transport of d-Serine via the Amino Acid Transporter ATB_{0,+} Expressed in the Colon. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 291(2), 291–295. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2002.6441>

Henneberger, C., Papouin, T., Oliet, S. H. R., & Rusakov, D. A. (2010). Long-term potentiation depends on release of d-serine from astrocytes. *Nature*, 463(7278), 232–236. <https://doi.org/10.1038/nature08673>

Hermans, L., Levin, O., Maes, C., van Ruitenbeek, P., Heise, K. F., Edden, R. A. E., Puts, N. A. J., Peeters, R., King, B. R., Meesen, R. L. J., Leunissen, I., Swinnen, S. P., & Cuypers, K. (2018). GABA levels and measures of intracortical and interhemispheric excitability in healthy young and older adults: an MRS-TMS study. *Neurobiology of Aging*, 65, 168–177. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.01.023>

Hoff, E. I., van Oostenbrugge, R. J., Liedenbaum, M., Steinbusch, H. W. M., & Blokland, A. (2007). Effects of right-hemisphere cortical infarction and muscarinic acetylcholine receptor blockade on spatial visual attention performance in rats. *Behavioural Brain Research*, 178(1), 62–69. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.12.001>

- Holtzer, R., Verghese, J., Xue, X., & Lipton, R. B. (2006). Cognitive processes related to gait velocity: results from the Einstein Aging Study. *Neuropsychology*, *20*(2), 215–223. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.20.2.215>
- Holtzer, R., Wang, C., & Verghese, J. (2012). The Relationship Between Attention and Gait in Aging: Facts and Fallacies. *Motor Control*, *16*(1), 64. <https://doi.org/10.1123/MCJ.16.1.64>
- Hong, N., Kim, J. J., Kwon, J. H., Eom, H., & Kim, E. (2022). Effect of Distractors on Sustained Attention and Hyperactivity in Youth With Attention Deficit Hyperactivity Disorder Using a Mobile Virtual Reality School Program. *Journal of Attention Disorders*, *26*(3), 358–369. https://doi.org/10.1177/1087054720986229/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_1087054720986229-FIG2.JPEG
- Hyer, M. M., Shaw, G. A., Goswamee, P., Dyer, S. K., Burns, C. M., Soriano, E., Sanchez, C. S., Rowson, S. A., McQuiston, A. R., & Neigh, G. N. (2021). Chronic adolescent stress causes sustained impairment of cognitive flexibility and hippocampal synaptic strength in female rats. *Neurobiology of Stress*, *14*, 100303. <https://doi.org/10.1016/J.YNSTR.2021.100303>
- IJ, B., DE, G., P, M., SA, S., C, D., MM, C., & CH, K. (2017). Age-related white matter integrity differences in oldest-old without dementia. *Neurobiology of Aging*, *56*, 108–114. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2017.04.013>
- Ishiwata, S., Hattori, K., Sasayama, D., Teraishi, T., Miyakawa, T., Yokota, Y., Matsumura, R., Nishikawa, T., & Kunugi, H. (2018). Cerebrospinal fluid D-serine concentrations in major depressive disorder negatively correlate with depression severity. *Journal of Affective Disorders*, *226*, 155–162. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2017.09.035>
- Jett, J. D., Bulin, S. E., Hatherall, L. C., McCartney, C. M., & Morilak, D. A. (2017a). Deficits in cognitive flexibility induced by chronic unpredictable stress are associated with impaired glutamate neurotransmission in the rat medial prefrontal cortex.

Neuroscience, 346, 284–297.
<https://doi.org/10.1016/J.NEUROSCIENCE.2017.01.017>

Jett, J. D., Bulin, S. E., Hatherall, L. C., McCartney, C. M., & Morilak, D. A. (2017b). Deficits in cognitive flexibility induced by chronic unpredictable stress are associated with impaired glutamate neurotransmission in the rat medial prefrontal cortex. *Neuroscience*, 346, 284–297. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.01.017>

Jin, K., Zhang, T., Shaw, M., Sachdev, P., & Cherbuin, N. (2018). Relationship Between Sulcal Characteristics and Brain Aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10, 339. <https://doi.org/10.3389/FNAGI.2018.00339/BIBTEX>

Jonckers, E., Shah, D., Hamaide, J., Verhoye, M., & Van der Linden, A. (2015). The power of using functional fMRI on small rodents to study brain pharmacology and disease. *Frontiers in Pharmacology*, 6(OCT), 1–19. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00231>

Junjaud, G., Rouaud, E., Turpin, F., Mothet, J.-P., & Billard, J.-M. (2006). Age-related effects of the neuromodulator d-serine on neurotransmission and synaptic potentiation in the CA1 hippocampal area of the rat. *Journal of Neurochemistry*, 98(4), 1159–1166. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.03944.x>

Karube, F., Takahashi, S., Kobayashi, K., & Fujiyama, F. (2019). Motor cortex can directly drive the globus pallidus neurons in a projection neuron type-dependent manner in the rat. *ELife*, 8. <https://doi.org/10.7554/eLife.49511>

Kasai, H., Matsuzaki, M., Noguchi, J., Yasumatsu, N., & Nakahara, H. (2003). Structure-stability-function relationships of dendritic spines. *Trends in Neurosciences*, 26(7), 360–368. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(03\)00162-0](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(03)00162-0)

Keller, K., & Engelhardt, M. (2013). Strength and muscle mass loss with aging process. Age and strength loss. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*, 3(4), 346–350.

- Khalilzad-Sharghi, V. (2014). *Applications of novel MRI technologies in tissue engineering and disease diagnosis* [University of Nebraska-Lincoln]. <https://digitalcommons.unl.edu/biosysengdiss/49/>
- Kim, C., Johnson, N. F., Cilles, S. E., & Gold, B. T. (2011). Common and distinct mechanisms of cognitive flexibility in prefrontal cortex. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *31*(13), 4771–4779. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5923-10.2011>
- Klanker, M., Feenstra, M., & Denys, D. (2013). Dopaminergic control of cognitive flexibility in humans and animals. *Frontiers in Neuroscience*, *7*, 201. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00201>
- Knispel, H. H., Goessl, C., & Beckmann, R. (1992). Nitric oxide mediates relaxation in rabbit and human corpus cavernosum smooth muscle. *Urological Research*, *20*(4), 253–257. <https://doi.org/10.1007/BF00300254>
- Kwon, Y. H., Jang, S. H., & Yeo, S. S. (2014). Age-related changes of lateral ventricular width and periventricular white matter in the human brain: a diffusion tensor imaging study. *Neural Regeneration Research*, *9*(9), 986. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.133152>
- La Corte, V., Sperduti, M., Malherbe, C., Vialatte, F., Lion, S., Gallarda, T., Oppenheim, C., & Piolino, P. (2016). Cognitive Decline and Reorganization of Functional Connectivity in Healthy Aging: The Pivotal Role of the Salience Network in the Prediction of Age and Cognitive Performances. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *8*(AUG), 204. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00204>
- Lacreuse, A., Parr, L., Chennareddi, L., & Herndon, J. G. (2018). Age-related decline in cognitive flexibility in female chimpanzees. *Neurobiology of Aging*, *72*, 83. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2018.08.018>
- Lange, E. B. (2005). Disruption of attention by irrelevant stimuli in serial recall. *Journal of Memory and Language*, *53*(4), 513–531. <https://doi.org/10.1016/J.JML.2005.07.002>

- Laurella, S. L. (2017). Resonancia magnética nuclear: Una herramienta para la elucidación de estructuras moleculares. *Editorial de La Universidad Nacional de La Plata*, 16–92. <https://libros.unlp.edu.ar/index.php/unlp/catalog/download/781/774/2589-1>
- Lee, C. C., Liao, Y. C., Lee, M. C., Lin, K. J., Hsu, H. Y., Chiou, S. Y., Young, S. L., Lin, J. S., Huang, C. C., & Watanabe, K. (2021). Lactobacillus plantarum TWK10 Attenuates Aging-Associated Muscle Weakness, Bone Loss, and Cognitive Impairment by Modulating the Gut Microbiome in Mice. *Frontiers in Nutrition*, 8(October), 1–18. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.708096>
- Lee, J. K., & Orsillo, S. M. (2014). Investigating cognitive flexibility as a potential mechanism of mindfulness in Generalized Anxiety Disorder. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 45(1), 208–216. <https://doi.org/10.1016/J.JBTEP.2013.10.008>
- Lehohla, M., Kellaway, L., & Russell, V. A. (2004). NMDA receptor function in the prefrontal cortex of a rat model for attention-deficit hyperactivity disorder. *Metabolic Brain Disease*, 19(1–2), 35–42. <https://doi.org/10.1023/B:MEBR.0000027415.75432.AD>
- Lemaitre, H., Goldman, A. L., Sambataro, F., Verchinski, B. A., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., & Mattay, V. S. (2012). Normal age-related brain morphometric changes: nonuniformity across cortical thickness, surface area and gray matter volume? *Neurobiology of Aging*, 33(3), 617.e1-617.e9. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2010.07.013>
- Liem, F., Geerligs, L., Damoiseaux, J., & Margulies, D. (2019). *Functional Connectivity in Aging. Icm*, 1–36. <https://doi.org/10.31234/osf.io/whsud>
- Lieu, T. A., Warton, E. M., East, J. A., Moeller, M. F., Prausnitz, S., Balleca, M., Mark, G., Akbar, F., Awsare, S., Chen, Y. F. I., & Reed, M. E. (2021). Evaluation of Attention Switching and Duration of Electronic Inbox Work Among Primary Care

Physicians. *JAMA Network Open*, 4(1), e2031856–e2031856. <https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2020.31856>

Lin, C.-H., Huang, Y.-J., Lin, C.-J., Lane, H.-Y., & Tsai, G. (2014). NMDA Neurotransmission Dysfunction in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Current Pharmaceutical Design*, 20(32), 5169–5179. <https://doi.org/10.2174/1381612819666140110115603>

Lin, T., Chen, C., Tsao, C., & Hsu, K. (2017). The association between personal income and aging : A population-based 13-year longitudinal study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 70, 76–83. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2017.01.002>

Lin, Z., Nishikawa, H., Iguchi, Y., Iwanami, A., Kikuchi, M., & Toda, S. (2020). Sustaining temporal attention prevents habit expression during operant learning in rats. *Scientific Reports 2020 10:1*, 10(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67304-y>

López-Hidalgo, M., Salgado-Puga, K., Alvarado-Martínez, R., Medina, A., Prado-Alcalá, R., & García-Colunga, J. (2012). Nicotine uses neuron-glia communication to enhance hippocampal synaptic transmission and long-term memory. *PloS One*, 7(11). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0049998>

Lowsky, D., Olshansky, S., Bhattacharya, J., & Goldman, D. (2014). Heterogeneity in healthy aging. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 69(6), 640–649. <https://doi.org/10.1093/GERONA/GLT162>

Lu, H., Zou, Q., Gu, H., Raichle, M. E., Stein, E. A., & Yang, Y. (2012). Rat brains also have a default mode network. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(10), 3979–3984. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1200506109>

Luo, X., Li, K., Jia, Y. L., Zeng, Q., Jiaerken, Y., Qiu, T., Huang, P., Xu, X., Shen, Z., Guan, X., Zhou, J., Wang, C., Xu, J. J., & Zhang, M. (2019). Altered effective connectivity anchored in the posterior cingulate cortex and the medial prefrontal

- cortex in cognitively intact elderly APOE ϵ 4 carriers: a preliminary study. *Brain Imaging and Behavior*, 13(1), 270–282. <https://doi.org/10.1007/s11682-018-9857-5>
- Ma, A., Cerda, D. P., Manuel, J., & Benavides, M. (2006). *Redalyc.Decisiones médicas al final de la vida. Recomendaciones para la atención a pacientes con enfermedades en estado terminal*.
- MacQueen, D. A., Minassian, A., Kenton, J. A., Geyer, M. A., Perry, W., Brigman, J. L., & Young, J. W. (2018). Amphetamine improves mouse and human attention in the 5-choice continuous performance test. *Neuropharmacology*, 138, 87–96. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPHARM.2018.05.034>
- Madden, D. J., Costello, M. C., Dennis, N. A., Davis, S. W., Shepler, A. M., Spaniol, J., Bucur, B., & Cabeza, R. (2010). Adult age differences in functional connectivity during executive control. *NeuroImage*, 52(2), 643–657. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.04.249>
- Martineau, M., Parpura, V., & Mothet, J.-P. (2014). Cell-type specific mechanisms of D-serine uptake and release in the brain. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 6(MAY), 12. <https://doi.org/10.3389/FNSYN.2014.00012>
- Marton, T. F., Seifikar, H., Luongo, F. J., Lee, A. T., & Sohal, V. S. (2018). Roles of Prefrontal Cortex and Mediodorsal Thalamus in Task Engagement and Behavioral Flexibility. *The Journal of Neuroscience*, 38(10), 2569. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1728-17.2018>
- Mathias, J. L., Bowden, S. C., & Barrett-Woodbridge, M. (2007). Accuracy of the Wechsler Test of Adult Reading (WTAR) and National Adult Reading Test (NART) when estimating IQ in a healthy Australian sample. *Australian Psychologist*, 42(1), 49–56. <https://doi.org/10.1080/00050060600827599>
- Mathur, A., Jain, N., Kesavadas, C., Thomas, B., & Kapilamoorthy, T. R. (2015). Imaging of skull base pathologies: Role of advanced magnetic resonance imaging

- techniques. *The Neuroradiology Journal*, 28(4), 426.
<https://doi.org/10.1177/1971400915609341>
- McQuail, J. A., Beas, B. S., Kelly, K. B., Hernandez, C. M., Bizon, J. L., & Frazier, C. J. (2021). Attenuated NMDAR signaling on fast-spiking interneurons in prefrontal cortex contributes to age-related decline of cognitive flexibility. *Neuropharmacology*, 197(November 2020), 108720. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108720>
- Mearin, F., Guarner, F., & Verdú, E. (2007). Envejecimiento y nuevas tecnologías. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 41(SUPPL. 1), 57–65. [https://doi.org/10.1016/S0210-5705\(09\)71003-9](https://doi.org/10.1016/S0210-5705(09)71003-9)
- Menon, V., & Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Structure & Function*, 214(5–6), 655. <https://doi.org/10.1007/S00429-010-0262-0>
- Mesquita, S. da, Herz, J., Wall, M., Dykstra, T., de Lima, K. A., Norris, G. T., Dabhi, N., Kennedy, T., Baker, W., & Kipnis, J. (2021). Aging-associated deficit in CCR7 is linked to worsened glymphatic function, cognition, neuroinflammation, and β -amyloid pathology. *Science Advances*, 7(21), 4601–4622. https://doi.org/10.1126/SCIADV.ABE4601/SUPPL_FILE/ABE4601_SM.PDF
- Meunier, D., Lambiotte, R., Fornito, A., Ersche, K. D., & Bullmore, E. T. (2009). Hierarchical modularity in human brain functional networks. *Frontiers in Neuroinformatics*, 3(OCT). <https://doi.org/10.3389/NEURO.11.037.2009>
- Monosov, I. E., Haber, S. N., Leuthardt, E. C., & Jezzini, A. (2020). Anterior Cingulate Cortex and the Control of Dynamic Behavior in Primates. En *Current Biology* (Vol. 30, Issue 23, pp. R1442–R1454). Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.10.009>
- Montine, T. J., Cholerton, B. A., Corrada, M. M., Edland, S. D., Flanagan, M. E., Hemmy, L. S., Kawas, C. H., & White, L. R. (2019). Concepts for brain aging: resistance,

resilience, reserve, and compensation. *Alzheimer's Research & Therapy*, 11(1).
<https://doi.org/10.1186/S13195-019-0479-Y>

Mor, A. (2012). *High Pressure Modulation Of Mammalian Cns NMDA-Receptor Response* [Ben-Gurion University of the Negev].
https://www.researchgate.net/publication/301765106_HIGH_PRESSURE_MODULATION_OF_MAMMALIAN_CNS_NMDA-RECEPTOR_RESPONSE

Morais, A., Santos, S., & Lebre, P. (2019). Psychomotor, Functional, and Cognitive Profiles in Older People with and without Dementia:What Connections? *Dementia (London, England)*, 18(4), 1538–1553. <https://doi.org/10.1177/1471301217719624>

Morris, R., Griffiths, O., le Pelley, M. E., & Weickert, T. W. (2013). Attention to Irrelevant Cues Is Related to Positive Symptoms in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 39(3), 575–582. <https://doi.org/10.1093/SCHBUL/SBR192>

Mustafa, A. K., Ahmad, A. S., Zeynalov, E., Gazi, S. K., Sikka, G., Ehmsen, J. T., Barrow, R. K., Coyle, J. T., Snyder, S. H., & Doré, S. (2010). NIH Public Access. *Brain*, 30(4), 1413–1416. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4297-09.2010>. Serine

Naglieri, J. A., & Goldstein, S. (2014a). Assessment of Executive Function Using Rating Scales: Psychometric Considerations. En *Handbook of Executive Functioning* (pp. 159–170). Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8106-5_10

Naglieri, J. A., & Goldstein, S. (2014b). Using the Comprehensive Executive Function Inventory (CEFI) to Assess Executive Function: From Theory to Application. En *Handbook of Executive Functioning* (pp. 223–244). Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8106-5_14

Nava-Gómez, L., Calero-Vargas, I., Higinio-Rodríguez, F., Vázquez-Prieto, B., Olivares-Moreno, R., Ortiz-Retana, J., Aranda, P., Hernández-Chan, N., Rojas-Piloni, G., Alcauter, S., & López-Hidalgo, M. (2022). Aging-Associated Cognitive Decline is Reversed by D-Serine Supplementation. *ENeuro*, 9(3). <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0176-22.2022>

- Nelson, A. J. D., Hindley, E. L., Haddon, J. E., Vann, S. D., & Aggleton, J. P. (2014). A novel role for the rat retrosplenial cortex in cognitive control. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 21(2), 90–97. <https://doi.org/10.1101/lm.032136.113>
- Ni, Z., Isayama, R., Castillo, G., Gunraj, C., Saha, U., & Chen, R. (2015). Reduced dorsal premotor cortex and primary motor cortex connectivity in older adults. *Neurobiology of Aging*, 36(1), 301–303. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.08.017>
- Nikiforuk, A., Popik, P., Drescher, K. U., van Gaalen, M., Relo, A. L., Mezler, M., Marek, G., Schoemaker, H., Gross, G., & Bernalov, A. (2010). Effects of a Positive Allosteric Modulator of Group II Metabotropic Glutamate Receptors, LY487379, on Cognitive Flexibility and Impulsive-Like Responding in Rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 335(3), 665–673. <https://doi.org/10.1124/JPET.110.170506>
- Oemisch, M., Westendorff, S., Everling, S., & Womelsdorf, T. (2015). Interareal Spike-Train Correlations of Anterior Cingulate and Dorsal Prefrontal Cortex during Attention Shifts. *Journal of Neuroscience*, 35(38), 13076–13089. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1262-15.2015>
- O’Kane, R. L., Viña, J. R., Simpson, I., & Hawkins, R. A. (2004). Na⁺-dependent neutral amino acid transporters A, ASC, and N of the blood-brain barrier: mechanisms for neutral amino acid removal. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 287(4), E622–E629. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00187.2004>
- Ong, K., Young, D. M., Sulaiman, S., Shamsuddin, S. M., Mohd Zain, N. R., Hashim, H., Yuen, K., Sanders, S. J., Yu, W., & Hang, S. (2022). Detection of subtle white matter lesions in MRI through texture feature extraction and boundary delineation using an embedded clustering strategy. *Scientific Reports* 2022 12:1, 12(1), 1–16. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07843-8>
- ONU. (2015). World population, ageing. *Suggested Citation: United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2015). World Population Ageing, United Nations (ST/ESA/SER.A/390)*, 164. <https://doi.org/ST/ESA/SER.A/390>

- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2015). Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), 1689–1699. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Ortiz JJ, Portillo W, Paredes RG, Young LJ, Alcauter S. Resting state brain networks in the prairie vole. *Sci Rep*. 2018 Jan 19;8(1):1231. doi: 10.1038/s41598-017-17610-9. PMID: 29352154; PMCID: PMC5775431
- Otte, D. M., Barcena de Arellano, M. L., Bilkei-Gorzo, A., Albayram, Ö., Imbeault, S., Jeung, H., Alferink, J., & Zimmer, A. (2013). Effects of Chronic D-Serine Elevation on Animal Models of Depression and Anxiety-Related Behavior. *PloS One*, 8(6). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0067131>
- Pagani, E., Bizzi, A., Di Salle, F., De Stefano, N., & Filippi, M. (2008). Basic concepts of advanced MRI techniques. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 29 Suppl 3(SUPPL. 3). <https://doi.org/10.1007/S10072-008-1001-7>
- Palop, J., Chin, J., Roberson, E., Wang, J., Thwin, M., Bien-Ly, N., Yoo, J., Ho, K., Yu, G., Kreitzer, A., Finkbeiner, S., Noebels, J., & Mucke, L. (2007). Aberrant excitatory neuronal activity and compensatory remodeling of inhibitory hippocampal circuits in mouse models of Alzheimer's disease. *Neuron*, 55(5), 697–711. <https://doi.org/10.1016/J.NEURON.2007.07.025>
- Panatier, A., Theodosis, D., Mothet, J., Touquet, B., Pollegioni, L., Poulain, D., & Oliet, S. (2006). Glia-derived D-serine controls NMDA receptor activity and synaptic memory. *Cell*, 125(4), 775–784. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2006.02.051>
- Papouin, T., Henneberger, C., Rusakov, D. A., & Oliet, S. H. R. (2017). Astroglial versus Neuronal D-Serine: Fact Checking. *Trends in Neurosciences*, 40(9), 517–520. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.05.007>
- Pawela, C. P., Biswal, B. B., Cho, Y. R., Kao, D. S., Li, R., Jones, S. R., Schulte, M. L., Matloub, H. S., Hudetz, A. G., & Hyde, J. S. (2008). Resting-state functional

connectivity of the rat brain. *Magnetic Resonance in Medicine*, 59(5), 1021–1029. <https://doi.org/10.1002/mrm.21524>

Pernot, P., Maucler, C., Tholance, Y., Vasylyeva, N., Debilly, G., Pollegioni, L., Cespuglio, R., & Marinesco, S. (2012a). D-serine diffusion through the blood-brain barrier: Effect on D-serine compartmentalization and storage. *Neurochemistry International*, 60(8), 837–845. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2012.03.008>

Pernot, P., Maucler, C., Tholance, Y., Vasylyeva, N., Debilly, G., Pollegioni, L., Cespuglio, R., & Marinesco, S. (2012b). D-serine diffusion through the blood-brain barrier: Effect on D-serine compartmentalization and storage. *Neurochemistry International*, 60(8), 837–845. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2012.03.008>

Pizza, V., Agresta, A., W. D'Acunto, C., Festa, M., & Capasso, A. (2011). Neuroinflammation and Neurodegenerative Diseases: An Overview. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 10(5), 621–634. <https://doi.org/10.2174/1871527111796235014>

Plummer, P., Altmann, L., Feld, J., Zukowski, L., Najafi, B., & Giuliani, C. (2020). Attentional prioritization in dual-task walking: Effects of stroke, environment, and instructed focus. *Gait & Posture*, 79, 3–9. <https://doi.org/10.1016/J.GAITPOST.2020.03.013>

Pollegioni, L., & Sacchi, S. (2010). Metabolism of the neuromodulator D-serine. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 67(14), 2387–2404. <https://doi.org/10.1007/s00018-010-0307-9>

Potier, B., Turpin, F. R., Sinet, P.-M., Rouaud, E., Mothet, J.-P., Videau, C., Epelbaum, J., Dutar, P., & Billard, J.-M. (2010). Contribution of the D-Serine-dependent pathway to the cellular mechanisms underlying cognitive aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2, 1. <https://doi.org/10.3389/neuro.24.001.2010>

- Powell, A. L., Nelson, A. J. D., Hindley, E., Davies, M., Aggleton, J. P., & Vann, S. D. (2017a). The rat retrosplenial cortex as a link for frontal functions: A lesion analysis. *Behavioural Brain Research*, *335*, 88–102. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.08.010>
- Powell, A. L., Nelson, A. J. D., Hindley, E., Davies, M., Aggleton, J. P., & Vann, S. D. (2017b). The rat retrosplenial cortex as a link for frontal functions: A lesion analysis. *Behavioural Brain Research*, *335*, 88–102. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.08.010>
- Radke, A. K., Kocharian, A., Covey, D. P., Lovinger, D. M., Cheer, J. F., Mateo, Y., & Holmes, A. (2019). Contributions of nucleus accumbens dopamine to cognitive flexibility. *European Journal of Neuroscience*, *50*(3), 2023–2035. <https://doi.org/10.1111/EJN.14152>
- Ragozzino, M. E., Artis, S., Singh, A., Twose, T. M., Beck, J. E., & Messer, W. S. (2012). The Selective M1 Muscarinic Cholinergic Agonist CDD-0102A Enhances Working Memory and Cognitive Flexibility. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *340*(3), 588–594. <https://doi.org/10.1124/JPET.111.187625>
- Rajeev, V. R., Aditya, G., & Halassa, M. M. (2018). Thalamic regulation of switching between cortical representations enables cognitive flexibility. *Nature Neuroscience*, *21*(12), 1753–1763. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0269-z>
- Rathee, R., Rallabandi, V. P. S., & Roy, P. K. (2016). Age-related Differences in White Matter Integrity in Healthy Human Brain: Evidence from Structural Mri and Diffusion Tensor Imaging: <https://doi.org/10.4137/MRI.S39666>, *9*, MRI.S39666. <https://doi.org/10.4137/MRI.S39666>
- Reichert, J. L., Kober, S. E., Witte, M., Neuper, C., & Wood, G. (2016). Age-related effects on verbal and visuospatial memory are mediated by theta and alpha II rhythms. *International Journal of Psychophysiology*, *99*, 67–78. <https://doi.org/10.1016/J.IJPSYCHO.2015.11.004>
- Reigal, R. E., Barrero, S., Martín, I., Morales-Sánchez, V., Juárez-Ruiz de Mier, R., & Hernández-Mendo, A. (2019). Relationships Between Reaction Time, Selective

- Attention, Physical Activity, and Physical Fitness in Children. *Frontiers in Psychology*, 10, 2278. <https://doi.org/10.3389/FPSYG.2019.02278>
- Robbins, T. W. (2002). The 5-choice serial reaction time task: behavioural pharmacology and functional neurochemistry. *Psychopharmacology*, 163(3–4), 362–380. <https://doi.org/10.1007/S00213-002-1154-7>
- Rojas, R. (2010). *Introducción a la Resonancia Magnética Funcional Cerebral*. 7. <http://smri.org.mx/memorias/rad2010/platicas/3.pdf>
- Rorabaugh, J. M., Chalermphanupap, T., Botz-Zapp, C. A., Fu, V. M., Lembeck, N. A., Cohen, R. M., & Weinshenker, D. (2017). Chemogenetic locus coeruleus activation restores reversal learning in a rat model of Alzheimer's disease. *Brain*, 140(11), 3023–3038. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWX232>
- Rosa-Alcázar, Á., Olivares-Olivares, P. J., Martínez-Esparza, I. C., Parada-Navas, J. L., Rosa-Alcázar, A. I., & Olivares-Rodríguez, J. (2020). Cognitive flexibility and response inhibition in patients with Obsessive-Compulsive Disorder and Generalized Anxiety Disorder. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 20(1), 20–28. <https://doi.org/10.1016/J.IJCHP.2019.07.006>
- Rosenzweig, E. S., & Barnes, C. A. (2003). Impact of aging on hippocampal function: plasticity, network dynamics, and cognition. *Progress in Neurobiology*, 69(3), 143–179. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(02\)00126-0](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(02)00126-0)
- Rosso, A. L., Metti, A. L., Faulkner, K., Redfern, M., Yaffe, K., Launer, L., Elizabeth Shaaban, C., Nadkarni, N. K., & Rosano, C. (2019). Complex Walking Tasks and Risk for Cognitive Decline in High Functioning Older Adults. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 71(Suppl 1), S65. <https://doi.org/10.3233/JAD-181140>
- Rowland, L. M., Astur, R. S., Jung, R. E., Bustillo, J. R., Lauriello, J., & Yeo, R. A. (2005a). Selective Cognitive Impairments Associated with NMDA Receptor Blockade in Humans. *Neuropsychopharmacology*, 30(3), 633–639. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300642>

- Rowland, L. M., Astur, R. S., Jung, R. E., Bustillo, J. R., Lauriello, J., & Yeo, R. A. (2005b). Selective Cognitive Impairments Associated with NMDA Receptor Blockade in Humans. *Neuropsychopharmacology*, 30(3), 633–639. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300642>
- Salat, D., Buckner, R., Snyder, A., Greve, D., Desikan, R., Busa, E., Morris, J., Dale, A., & Fischl, B. (2004). Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 14(7), 721–730. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHH032>
- Salthouse, T. A. (2009). When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiology of Aging*, 30(4), 507–514. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.09.023>
- Salthouse, T. A. (2019). Trajectories of normal cognitive aging. *Psychology and Aging*, 34(1), 17–24. <https://doi.org/10.1037/PAG0000288>
- Salthouse, T. A., Atkinson, T. M., & Berish, D. E. (2003). Executive Functioning as a Potential Mediator of Age-Related Cognitive Decline in Normal Adults. *Journal of Experimental Psychology: General*, 132(4), 566–594. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.132.4.566>
- Sarter, M., Givens, B., & Bruno, J. P. (2001). The cognitive neuroscience of sustained attention: where top-down meets bottom-up. *Brain Research Reviews*, 35(2), 146–160. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(01\)00044-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(01)00044-3)
- Scarmeas, N., Zarahn, E., Anderson, K. E., Hilton, J., Flynn, J., van Heertum, R. L., Sackeim, H. A., & Stern, Y. (2003). Cognitive reserve modulates functional brain responses during memory tasks: A PET study in healthy young and elderly subjects. *NeuroImage*, 19(3), 1215–1227. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00074-0](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00074-0)
- Schell, M., Brady, R., Molliver, M., & Snyder, S. (1997). D-serine as a neuromodulator: regional and developmental localizations in rat brain glia resemble NMDA receptors. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 17(5), 1604–1615. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-05-01604.1997>

- Schell, M. J., Molliver, M. E., & Snyder, S. H. (1995). D-serine, an endogenous synaptic modulator: localization to astrocytes and glutamate-stimulated release. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 92(9), 3948–3952. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.9.3948>
- Schuch, S., Bock, O., Freitag, K., & Moretti, L. (2020). Cognitive multitasking: Inhibition in task switching depends on stimulus complexity. *Journal of Cognition*, 3(1). <https://doi.org/10.5334/JOC.115/METRICS/>
- Schulz, R., Zimmerman, M., Timmermann, J. E., Wessel, M. J., Gerloff, C., & Hummel, F. C. (2014). White matter integrity of motor connections related to training gains in healthy aging. *Neurobiology of Aging*, 35(6), 1404–1411. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.11.024>
- Seelke, A., Perkeybile, A., Grunewald, R., Bales, K., & Krubitzer, L. (2016). Individual differences in cortical connections of somatosensory cortex are associated with parental rearing style in prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *The Journal of Comparative Neurology*, 524(3), 564–577. <https://doi.org/10.1002/CNE.23837>
- Seiyama, A., Seki, J., Tanabe, H., Sase, I., Takatsuki, A., Miyauchi, S., Eda, H., Hayashi, S., Imaruoka, T., Iwakura, T., & Yanagida, T. (2004). Circulatory basis of fMRI signals: relationship between changes in the hemodynamic parameters and BOLD signal intensity. *NeuroImage*, 21(4), 1204–1214. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2003.12.002>
- Serrien, D. J., & O'Regan, L. (2019). Stability and flexibility in cognitive control: Interindividual dynamics and task context processing. En *PLoS ONE* (Vol. 14, Issue 7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219397>
- Shankar, S. (2010). Biology of aging brain. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 53(4), 595. <https://doi.org/10.4103/0377-4929.71995>

- Shoji, H., Takao, K., Hattori, S., & Miyakawa, T. (2016). Age-related changes in behavior in C57BL/6J mice from young adulthood to middle age. *Molecular Brain*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s13041-016-0191-9>
- SJ, T., T, M., M, W., B, S., S, R., KH, H., M, F., U, E., MF, R., & H, H. (2010). Longitudinal changes in fiber tract integrity in healthy aging and mild cognitive impairment: a DTI follow-up study. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 22(2), 507–522. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-100234>
- Soreq, L., Consortium, U. B. E., Consortium, N. A. B. E., Rose, J., Soreq, E., Hardy, J., Trabzuni, D., Cookson, M. R., Smith, C., Ryten, M., Patani, R., & Ule, J. (2017). Major Shifts in Glial Regional Identity Are a Transcriptional Hallmark of Human Brain Aging. *Cell Reports*, 18(2), 557. <https://doi.org/10.1016/J.CELREP.2016.12.011>
- Soultoukis, G. A., & Partridge, L. (2016). Dietary Protein, Metabolism, and Aging. *Annual Review of Biochemistry*, 85(1), 5–34. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060815-014422>
- Sparkman, N. L., & Johnson, R. W. (2008). Neuroinflammation Associated with Aging Sensitizes the Brain to the Effects of Infection or Stress. *Neuroimmunomodulation*, 15(4–6), 323–330. <https://doi.org/10.1159/000156474>
- Spellman, T., Svei, M., Kaminsky, J., Manzano-Nieves, G., & Liston, C. (2021). Prefrontal deep projection neurons enable cognitive flexibility via persistent feedback monitoring. *Cell*, 184(10), 2750-2766.e17. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2021.03.047>
- Staals, J., Makin, S. D. J., Doubal, F. N., Dennis, M. S., & Wardlaw, J. M. (2014). Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden. *Neurology*, 83(14), 1228–1234. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000837>
- Stalnaker, T. A., Takahashi, Y., Roesch, M. R., & Schoenbaum, G. (2009). Neural Substrates of Cognitive Inflexibility after Chronic Cocaine Exposure.

Neuropharmacology, 56(Suppl 1), 63.
<https://doi.org/10.1016/J.NEUROPHARM.2008.07.019>

Starr, J. M., Deary, I. J., Inch, S., Cross, S., & MacLennan, W. J. (1997). Age-associated cognitive decline in healthy old people. *Age and Ageing*, 26(4), 295–300.
<https://doi.org/10.1093/ageing/26.4.295>

Staubli, U., Rangel-Diaz, N., Alcantara, M., Li, Y. X., Yang, J. Y., Zhang, K. M., & Foster, A. C. (2016). Restoration of visual performance by D-serine in models of inner and outer retinal dysfunction assessed using sweep VEP measurements in the conscious rat and rabbit. *Vision Research*, 127, 35–48.
<https://doi.org/10.1016/j.visres.2016.07.005>

Stefani, M. R., & Moghaddam, B. (2010). Activation of type 5 metabotropic glutamate receptors attenuates deficits in cognitive flexibility induced by NMDA receptor blockade. *European Journal of Pharmacology*, 639(1–3), 26–32.
<https://doi.org/10.1016/J.EJPHAR.2010.01.028>

Stöckel, T., Wunsch, K., & Hughes, C. M. L. (2017). Age-Related Decline in Anticipatory Motor Planning and Its Relation to Cognitive and Motor Skill Proficiency. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 0(SEP), 283. <https://doi.org/10.3389/FNAGI.2017.00283>

Streicher, J. v., Wen, H., Blom, T. J., Tallman, M. J., Strawn, J. R., Klein, C., Patino, L. R., & Delbello, M. P. (2020). A Preliminary Study of the Effects of Treatment with Lithium Versus Quetiapine on Attention of Adolescents with Bipolar Disorder. *Https://Home.Liebertpub.Com/Cap*, 30(7), 465–469.
<https://doi.org/10.1089/CAP.2019.0169>

Tanqueiro, S. R., Mouro, F. M., Ferreira, C. B., Freitas, C. F., Fonseca-Gomes, J., Simões do Couto, F., Sebastião, A. M., Dawson, N., & Diógenes, M. J. (2021). Sustained NMDA receptor hypofunction impairs brain-derived neurotrophic factor signalling in the PFC, but not in the hippocampus, and disturbs PFC-dependent cognition in mice: *Https://Doi.Org/10.1177/02698811211008560*, 35(6), 730–743.
<https://doi.org/10.1177/02698811211008560>

- Terman, A., Gustafsson, B., & Brunk, U. (2007). Autophagy, organelles and ageing. *The Journal of Pathology*, 211(2), 134–143. <https://doi.org/10.1002/PATH.2094>
- Terme Euganee, P. (2016). Muscle Decline in Aging and Neuromuscular Disorders - Mechanisms and Countermeasures: Terme Euganee, Padova (Italy), April 13-16, 2016. *European Journal of Translational Myology*, 26(1), 37–60. <https://doi.org/10.4081/EJTM.2016.5904>
- Thoma, P., Wiebel, B., & Daum, I. (2007). Response inhibition and cognitive flexibility in schizophrenia with and without comorbid substance use disorder. *Schizophrenia Research*, 92(1–3), 168–180. <https://doi.org/10.1016/J.SCHRES.2007.02.004>
- Thonnard, D., Dreesen, E., Callaerts-Vegh, Z., & D'Hooge, R. (2019). NMDA receptor dependence of reversal learning and the flexible use of cognitively demanding search strategies in mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 90, 235–244. <https://doi.org/10.1016/J.PNPBP.2018.12.003>
- Tomas, X., Milisenda, J. C., Garcia-Diez, A. I., Prieto-Gonzalez, S., Faruch, M., Pomes, J., & Grau-Junyent, J. M. (2019). Whole-body MRI and pathological findings in adult patients with myopathies. *Skeletal Radiology*, 48(5), 653–676. <https://doi.org/10.1007/S00256-018-3107-1>
- Tsvetanov, K. A., Henson, R. N. A., Tyler, L. K., Davis, S. W., Shafto, M. A., Taylor, J. R., Williams, N., Cam-CAN, & Rowe, J. B. (2015). The effect of ageing on fMRI: Correction for the confounding effects of vascular reactivity evaluated by joint fMRI and MEG in 335 adults. *Human Brain Mapping*, 36(6), 2248–2269. <https://doi.org/10.1002/hbm.22768>
- Uday K. Sinha, Devvarta Kumar, Naveen Grover, Jai Prakash, G. S. K. (2016). Training Manual For. *Harrisburg, PA: Author.* <http://library.elibrary-mohp.gov.np/mohp/collect/mohpcoll/index/assoc/mohp:195/1.dir/doc.pdf>

- Uddin, L. Q. (2021). Cognitive and behavioural flexibility: neural mechanisms and clinical considerations. *Nature Reviews Neuroscience*, 22(3), 167–179. <https://doi.org/10.1038/s41583-021-00428-w>
- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, P. D. (2017). World Population Prospects The 2017 Revision Key Findings and Advance Tables. *World Population Prospects The 2017*, 1–46. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- van de Vijver, I., Cohen, M. X., & Ridderinkhof, K. R. (2014). Aging affects medial but not anterior frontal learning-related theta oscillations. *Neurobiology of Aging*, 35(3), 692–704. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2013.09.006>
- van den Heuvel, M. P., & Hulshoff Pol, H. E. (2010). Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology*, 20(8), 519–534. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.03.008>
- van Holstein, M., Aarts, E., van der Schaaf, M. E., Geurts, D. E. M., Verkes, R. J., Franke, B., van Schouwenburg, M. R., & Cools, R. (2011). Human cognitive flexibility depends on dopamine D2 receptor signaling. *Psychopharmacology*, 218(3), 567–578. <https://doi.org/10.1007/S00213-011-2340-2/FIGURES/3>
- Van Horn, M. R., Sild, M., & Ruthazer, E. S. (2013). D-serine as a gliotransmitter and its roles in brain development and disease. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 7(April), 39. <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00039>
- Vandierendonck, A. (2021). How the Working Memory with Distributed Executive Control Model Accounts for Task Switching and Dual-Task Coordination Costs. *Journal of Cognition*, 4(1), 1–35. <https://doi.org/10.5334/JOC.138>
- Varjačić, A., Mantini, D., Levenstein, J., Slavkova, E. D., Demeyere, N., & Gillebert, C. R. (2018). The role of left insula in executive set-switching: Lesion evidence from an acute stroke cohort. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 107, 92. <https://doi.org/10.1016/J.CORTEX.2017.11.009>

- Voloh, B., Valiante, T. A., Everling, S., & Womelsdorf, T. (2015). Theta-gamma coordination between anterior cingulate and prefrontal cortex indexes correct attention shifts. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *112*(27), 8457–8462. <https://doi.org/10.1073/pnas.1500438112>
- Weissman, D. H., Giesbrecht, B., Song, A. W., Mangun, G. R., & Woldorff, M. G. (2003). Conflict monitoring in the human anterior cingulate cortex during selective attention to global and local object features. *NeuroImage*, *19*(4), 1361–1368. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00167-8](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00167-8)
- Weissman, D. H., Gopalakrishnan, A., Hazlett, C. J., & Woldorff, M. G. (2005). Dorsal anterior cingulate cortex resolves conflict from distracting stimuli by boosting attention toward relevant events. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *15*(2), 229–237. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHH125>
- Wolosker, H., Blackshaw, S., & Snyder, S. H. (1999). Serine racemase: A glial enzyme synthesizing D-serine to regulate glutamate-N-methyl-D-aspartate neurotransmission. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *96*(23), 13409–13414. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.23.13409>
- Woollacott, M., & Shumway-Cook, A. (2002). Attention and the control of posture and gait: A review of an emerging area of research. *Gait and Posture*, *16*(1), 1–14. [https://doi.org/10.1016/S0966-6362\(01\)00156-4](https://doi.org/10.1016/S0966-6362(01)00156-4)
- Xia, X., Chen, X., Wu, G., Li, F., Wang, Y., Chen, Y., Chen, M., Wang, X., Chen, W., Xian, B., Chen, W., Cao, Y., Xu, C., Gong, W., Chen, G., Cai, D., Wei, W., Yan, Y., Liu, K., ... Han, J. D. J. (2020). Three-dimensional facial-image analysis to predict heterogeneity of the human ageing rate and the impact of lifestyle. *Nature Metabolism* *2020 2:9*, *2*(9), 946–957. <https://doi.org/10.1038/s42255-020-00270-x>
- Yamaguchi, Y., Zampino, M., Moaddel, R., Chen, T. K., Tian, Q., Ferrucci, L., & Semba, R. D. (2021). Plasma metabolites associated with chronic kidney disease and renal function in adults from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Metabolomics*, *17*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1007/S11306-020-01762-3/FIGURES/2>

- Yildirim, T., Agildere, A. M., Oguzkurt, L., Barutcu, O., Kizilkilic, O., Kocak, R., & Alp Niron, E. (2005). MRI evaluation of cranial bone marrow signal intensity and thickness in chronic anemia. *European Journal of Radiology*, *53*(1), 125–130. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2004.04.008>
- Yin, S., Wang, T., Pan, W., Liu, Y., & Chen, A. (2015). Task-switching cost and intrinsic functional connectivity in the human brain: Toward understanding individual differences in cognitive flexibility. *PLoS ONE*, *10*(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145826>
- Young, K. S., Parsons, C. E., Stein, A., & Kringelbach, M. L. (2015). Motion and emotion: depression reduces psychomotor performance and alters affective movements in caregiving interactions. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *9*(FEB). <https://doi.org/10.3389/FNBEH.2015.00026>
- Yu, C., KK, S., S, R.-S., J, L., L, X., V, G., Y, L., YY, S., R, M., & F, F. (2016). Structural and functional connectivity between the lateral posterior-pulvinar complex and primary visual cortex in the ferret. *The European Journal of Neuroscience*, *43*(2), 230–244. <https://doi.org/10.1111/EJN.13116>
- Zalesky, A., Fornito, A., & Bullmore, E. T. (2010). Network-based statistic: Identifying differences in brain networks. *NeuroImage*, *53*(4), 1197–1207. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.041>
- Zannas, A. S. (2019). Epigenetics as a key link between psychosocial stress and aging: concepts, evidence, mechanisms. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *21*(4), 389–396. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.4/AZANNAS>
- Zhang, H. J., Wang, S. H., Bai, Y. Y., Zhang, J. W., & Chen, S. (2021). Abnormal Striatal-Cortical Networks Contribute to the Attention/Executive Function Deficits in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder: A Resting State Functional MRI Study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *13*. <https://doi.org/10.3389/FNAGI.2021.690854>

- Zhang, H., Lee, A., & Qiu, A. (2017). A posterior-to-anterior shift of brain functional dynamics in aging. *Brain Structure and Function* 2017 222:8, 222(8), 3665–3676. <https://doi.org/10.1007/S00429-017-1425-Z>
- Zhao, F., Zhao, T., Zhou, L., Wu, Q., & Hu, X. (2008). BOLD study of stimulation-induced neural activity and resting-state connectivity in medetomidine-sedated rat. *NeuroImage*, 39(1), 248–260. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.07.063>
- Zhao, W., Zhu, D., Zhang, Y., Zhang, C., Zhang, B., Yang, Y., Zhu, J., & Yu, Y. (2021). Relationship between illness duration, corpus callosum changes, and sustained attention dysfunction in major depressive disorder. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 11(7), 2980. <https://doi.org/10.21037/QIMS-20-970>
- Zhou, Z. C., Salzwedel, A. P., Radtke-Schuller, S., Li, Y., Sellers, K. K., Gilmore, J. H., Shih, Y.-Y. I., Fröhlich, F., & Gao, W. (2016). Resting State Network Topology of the Ferret Brain. *NeuroImage*, 143, 70. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2016.09.003>
- Zhuang, K., Chen, X., Cassady, K. E., Baker, S. L., & Jagust, W. J. (2022). Metacognition, cortical thickness, and tauopathy in aging. *Neurobiology of Aging*, 118, 44–54. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROBIOLAGING.2022.06.007>