

INSTITUTO DE PSIQUIATRIA – IPUB
Centro de Ciências da Saúde – CCS
Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

ESTRATÉGIAS DE REMEDIAÇÃO COGNITIVA NO ENVELHECIMENTO

MARCOS AVELLAR DO NASCIMENTO

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Saúde Mental – PROPSAM do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde Mental.

Orientador: Rogério Arena Panizzutti

Rio de Janeiro

Dezembro, 2015

N244e Nascimento, Marcos Avellar do
Estratégias de Remediação Cognitiva no
Envelhecimento / Marcos Avellar do Nascimento. --
Rio de Janeiro, 2015.
120 f.

Orientador: Rogério Arena Panizzutti.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal
do Rio de Janeiro, Instituto de Psiquiatria,
Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Saúde
Mental, 2015.

1. D-serina. 2. Ábaco. 3. Cognição. 4.
Envelhecimento. 5. Treinamento. I. Panizzutti,
Rogério Arena, orient. II. Título.

RESUMO

ESTRATÉGIAS DE REMEDIAÇÃO COGNITIVA NO ENVELHECIMENTO

Marcos Avellar do Nascimento

Orientador: Rogério Arena Panizzutti

Resumo da Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-graduação em Psiquiatria e Saúde Mental (PROPSAM), do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde Mental.

A faixa etária populacional mundial a partir de 60 anos é a que mais cresce no mundo. Com o envelhecimento, aumenta a possibilidade de declínio cognitivo de idosos. O declínio cognitivo pode afetar as atividades básicas e as atividades instrumentais de vida diária. Assim, novas estratégias precisam ser identificadas para remediar o declínio cognitivo. O presente trabalho teve dois objetivos: 1) Avaliar os efeitos da administração oral de D-serina na cognição e humor de idosos e 2) Avaliar os efeitos de um programa de treinamento baseado em ábaco e outras atividades cognitivamente estimulantes na cognição, motivação e qualidade de vida de idosos. No estudo da D-serina participaram 50 idosos (média de 73 anos e DP=5,0), em um ensaio randomizado controlado duplo-cego. No estudo do treinamento com ábaco e outras atividades cognitivamente estimulantes 88 idosos (média de 67,1 anos e DP=5,26), participaram de um ensaio clínico controlado aberto. Reunindo ambos os estudos, avaliamos os idosos quanto a testes de velocidade de processamento, atenção visual, memória de trabalho, memória e aprendizagem verbal e visuoespacial, além de testes de função executiva, tais como resolução de problema, flexibilidade cognitiva, raciocínio e cognição social. Além disso, realizamos o Mini Exame do Estado Mental, aplicamos a Escala

Geriátrica de Depressão (15) e a Mini Avaliação Nutricional. Os resultados do estudo da D-serina mostraram que a administração oral do aminoácido melhorou o desempenho dos idosos em um teste de memória espacial, aprendizagem e resolução de problema. Os resultados do estudo do uso de ábaco e outras atividades cognitivamente estimulantes mostraram que os idosos do grupo intervenção mantiveram o desempenho na memória e aprendizagem verbal enquanto o grupo controle piorou significativamente o desempenho nesses domínios. O treinamento não afetou a motivação e nem a qualidade de vida dos participantes. A administração oral de D-serina pode ser uma boa estratégia para prevenir o declínio cognitivo de idosos quanto à memória espacial, aprendizagem e resolução de problema. E o treinamento com ábaco e outras atividades cognitivamente estimulantes pode ser uma boa estratégia para prevenir o declínio cognitivo de idosos quanto à memória e aprendizagem verbal.

Palavras-chave: D-serina, idosos, memória, treinamento e ábaco.

Rio de Janeiro

Dezembro, 2015

ABSTRACT

STRATEGIES FOR COGNITIVE REMEDIATION IN AGING

Marcos Avellar do Nascimento

Orientador: Rogério Arena Panizzutti

Abstract da Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-graduação em Psiquiatria e Saúde Mental (PROPSAM), do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde Mental.

Individuals aged 60 years and above are among the fastest growing age range of the population in the world. With aging, the possibility of cognitive decline increases in the elderly. Cognitive decline can affect basic and instrumental activities of daily life. Thus, new strategies need to be identified to improve cognitive decline. This research had two objectives: 1) To assess the effects of an oral administration of D-serine in cognition and mood in the elderly and 2) to evaluate the effects of an abacus-based training program and other cognitively stimulating activities in cognition, motivation and quality of life of seniors. Fifty elderly (mean age 73 years, SD = 5.0) participated in the D-serine study, a controlled double-blind randomized trial. Eighty-eight elderly (mean 67.1 years, SD = 5.26) participated in the abacus and other cognitively stimulating activities, an open controlled clinical trial. Taken together, both studies assessed the elderly with tests of speed of processing, visual attention, working memory, verbal and visuospatial memory and learning, as well as tests of executive function, such as problem solving, cognitive flexibility, reasoning and social cognition. Furthermore, we also performed the Mini Mental State Examination, the Geriatric Depression Scale (15) and the Mini Nutritional

Assessment. The results of the D-serine study showed that oral administration of the amino acid improved the performance of elderly in a spatial memory and learning and problem solving test. The results of the study using the abacus and other cognitively stimulating activities showed that seniors in the intervention group maintained their performance in verbal memory and learning, while the control group had a significant decrease in performance in these areas. The training did not affect the motivation or the quality of life of the participants. Oral administration of D-serine may be a good strategy to prevent cognitive decline in the elderly for functions such as spatial memory and learning, and problem solving. Moreover, the training using the abacus and other cognitively stimulating activities may be a good strategy to prevent cognitive decline in the elderly for functions, such as verbal memory and learning.

Keywords: D-serine, older adults, memory, training and abacus.

Rio de Janeiro

Dezembro, 2015

ESTRATÉGIAS DE REMEDIAÇÃO COGNITIVA NO ENVELHECIMENTO

Marcos Avellar do Nascimento

Orientador: Rogério Arena Panizzutti

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-graduação em Psiquiatria e Saúde Mental (PROPSAM), do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde Mental.

Aprovada por:

Presidente, Prof. Dr. Rogério Arena Panizzutti

Prof. Dr. Jerson Laks

Prof. Dr. Jesus Landeira-Fernandez

Rio de Janeiro

Dezembro, 2015

DEDICATÓRIA

À Ana Maria, minha amada esposa e às minhas amadas filhas Nicolle e Millena, por resistirem firmemente comigo ao grande desafio de realizar um Mestrado!

A todos aqueles que já chegaram ao envelhecimento e àqueles que ainda chegarão!

“Nele (em Cristo) estão escondidos todos os tesouros da sabedoria e da ciência.” Colossenses 2:3. Bíblia.

AGRADECIMENTOS

Ao Eterno e ao Seu filho, pela força, orientação e providência de tudo o que foi necessário para a realização deste trabalho.

À minha família, pela paciência, apoio e ajuda essenciais para eu conseguir realizar este sonho.

Aos meus familiares e amigos que deram força para eu atingir esse objetivo.

Ao Prof. Dr. Rogério Arena Panizzutti pela bela orientação, pela coragem de investir em alguém que ele não conhecia, pela paciência de repetir várias orientações e por tudo que me ensinou e compartilhou comigo nesta jornada.

Ao Dr. Homero Marinho Leite pelo grande apoio e ajuda e também à equipe da UIP.

Ao Prof. Dr. Alex Manhães por me auxiliar em diversos momentos.

À Camila e à Priscila por terem me ajudado a dar os primeiros passos. À Carol e ao Charles pela valiosa ajuda e pelo trabalho no laboratório.

À Linda Scoriels e à Cláudia Capitão por terem me ensinado várias coisas que eu não sabia e a todos do grupo de pesquisa.

Ao Alessandro Carvalho e à Erica Woodruff pelas valiosas ajudas e aos colegas do CEPE pela força e apoio!

Aos idosos que se prontificaram em participar da pesquisa da D-serina, pela coragem de atuar em um estudo experimental e por contribuírem para o desenvolvimento da Ciência.

À equipe Supera pela grande ajuda!

A todos acima, mais uma vez, muito obrigado!

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 DADOS DEMOGRÁFICOS	15
1.2 ENVELHECIMENTO BEM-SUCEDIDO E ENVELHECIMENTO ATIVO	16
1.2.1 Envelhecimento Bem-Sucedido	16
1.2.2 Envelhecimento Ativo	17
1.3 ENVELHECIMENTO E COGNIÇÃO	18
1.4 DECLÍNIO COGNITIVO E ATIVIDADES DE VIDA DIÁRIA E INSTRUMENTAIS	20
1.5 RESERVA COGNITIVA	23
1.6 ESTRATÉGIAS PARA REMEDIAR O DECLÍNIO COGNITIVO ASSOCIADO AO ENVELHECIMENTO	23
1.6.1 Receptores de glutamato do subtipo NMDA como alvo para remediação cognitiva	23
1.6.1.1 D-serina	25
1.6.1.1.1 Administração de D-serina e cognição	27
1.6.1.2 Milacemida e Glicina	27
1.6.1.3 Inibidor de Transporte de glicina (GlyT-1)	28
1.6.1.4 D-cicloserina	29
1.6.1.5 Inibidor da enzima D-amino ácido oxidase (DAAO)	31
1.6.1.6 GLYX-13	31
1.6.1.7 Efeitos colaterais	31
1.6.2 Atividades Cognitivamente Estimulantes	32
1.7 OBJETIVOS DA DISSERTAÇÃO	35
2 MANUSCRITOS SUBMETIDOS	36

2.1 EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE D-SERINA SOBRE A COGNIÇÃO E O HUMOR DE IDOSOS	37
2.2 EFEITOS DE UM PROGRAMA DE TREINAMENTO BASEADO NO USO DE ÁBACO E OUTRAS ATIVIDADES COGNITIVAMENTE ESTIMULANTES EM IDOSOS SAUDÁVEIS	60
3 DISCUSSÃO	74
3.1 EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE D-SERINA SOBRE A COGNIÇÃO E O HUMOR DE IDOSOS	74
3.2 EFEITOS DE UM PROGRAMA DE TREINAMENTO BASEADO NO USO ÁBACO E OUTRAS ATIVIDADES COGNITIVAMENTE ESTIMULANTES EM IDOSOS SAUDÁVEIS	76
4 CONCLUSÃO	79
5 REFERÊNCIAS	80
6 ANEXOS	94

LISTA DE SIGLAS

AIVDs – Atividades instrumentais de vida diária

ANOVA – *Analysis of variance*

AVDs – Atividades básicas de vida diária

CASP 19 – *Control, autonomy, self-realization, and pleasure scale*

CCL – Comprometimento Cognitivo Leve

D/P – D-serina / Placebo

DAAO – D-amino ácido oxidase

DP – Desvio Padrão

GDS – *Geriatric Depression Scale of Yesavage*

GMLT – *Groton Maze Learning Test*

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IPUB – Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro

LTD – Depressão a longo prazo

LTP – Potenciação a longo prazo

MEEM – Mini Exame do Estado Mental

MK-801 – Dizocilpina

MMSE – *Mini Mental State Examination*

NMDA – N-metil D-Aspartato

NMDAR – *N-Methyl D-Aspartate Receptor*

OMS – Organização Mundial de Saúde

P/D – Placebo / D-serina

PCP – Fenciclidina

PPI – *Pre-pulse inhibition.*

RM-ANOVA – *Repeated measures analysis of variance*

SETS – *Set Shifting Task*

SNC – Sistema nervoso central

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNIVAP – Universidade da Terceira Idade do Vale do Paraíba

VAT – *Visual Attention Task*

WAIS (III) – *Wechsler Adult Intelligence Scale*

WHO – *World Health Organization*

LISTA DE QUADROS, FIGURAS E TABELAS

Introdução

Quadro 1. Número de pessoas (em milhões) acima de 60 anos de idade em países com uma população próxima ou acima de 100 milhões em 2002.

Figura 1. Crescimento da população mundial a partir de 60 anos.

Figura 2. Modelo de envelhecimento bem-sucedido proposto por Rowe e Kahn (1997).

Figura 3. Envelhecimento e declínio cognitivo

Figura 4. Ação da D-serina e glutamato nos receptores de NMDA.

The effect of D-serine administration on cognition and mood in healthy older adults

Table 1. Demographics and neuropsychological aspects of the study sample

Table 2. Results of cognitive testing

Figure 1. Legal errors on the Groton Maze Learning Test on D-serine and placebo

Figure 2: Association between the ratios of D-serine on D-serine over placebo and the number of legal errors on the Groton Maze Learning Test on D-serine over placebo

Supplementary Figure 1: Cognitive performance separated by group

Effects of a training program based on abacus use and other cognitive activities in healthy older adults

Table 1. Demographics of the study sample

Table 2. Baseline and Post-Intervention Performance in Cognitive Domains (Age-Adjusted Z Scores)

Table 3. Baseline and Post-Intervention Self-Concept and Quality of Life

Figure 1. Verbal Learning and Memory at Baseline and Post-Intervention

1 INTRODUÇÃO

1.1 DADOS DEMOGRÁFICOS

O envelhecimento da população é um dos maiores triunfos da humanidade e também um dos maiores desafios (WHO, 2002). O número de pessoas com mais de 60 anos vem crescendo mais do que em qualquer outra faixa etária da população (OMS, 2005). A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que em 2025 haverá um total de 1,2 bilhões de pessoas no mundo com idade acima de 60 anos (OMS, 2005) e em 2050 esse número deverá ser de 2 bilhões (veja Figura 1), sendo 80% nos países em desenvolvimento (OMS, 2005). E com o aumento da expectativa de vida, aumenta a prevalência de demência (WHO, 2012).

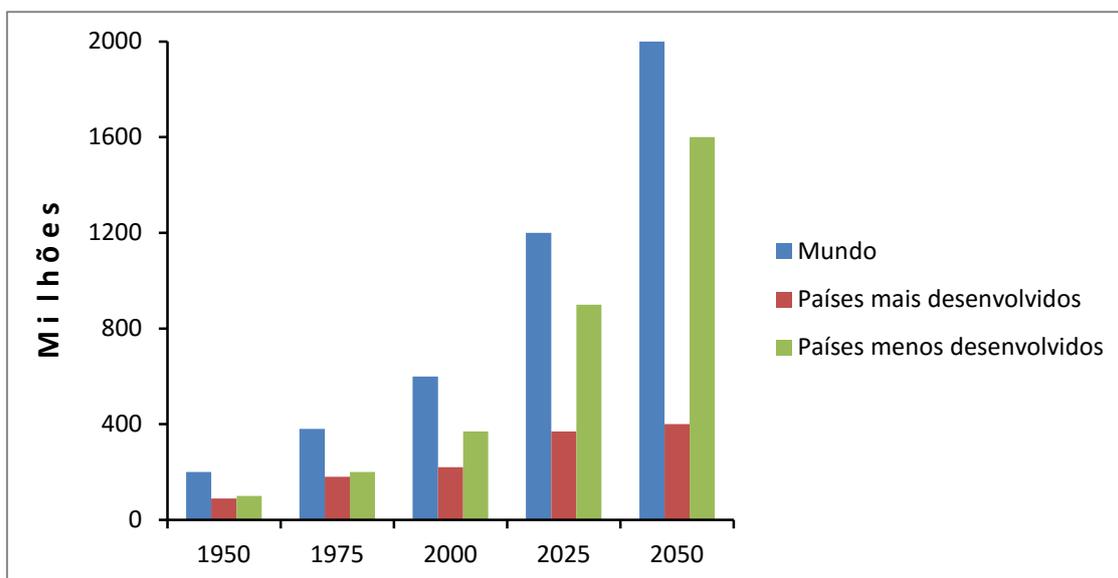


Figura 1: Crescimento da população mundial a partir de 60 anos: de 1950 até 2050. Adaptado de ONU – DESA.

No Brasil, o aumento do número de pessoas idosas também é uma realidade. Dados da OMS mostram que, em 2002, o Brasil tinha 14,1 milhões de pessoas acima dos 60 anos de idade (OMS, 2005). Hoje, aproximadamente 11,7% da população brasileira pertencem a essa faixa etária, totalizando em torno de 23 milhões de habitantes (IBGE, 2013). E a previsão é que em 2025 (veja Quadro 1) nosso país tenha 33,4 milhões de idosos (OMS, 2005). Outro fator importante em relação ao Brasil é o aumento da expectativa de vida: em

1980 a expectativa de vida era de 62,5 anos e em 2013 passou para 74,9 anos (IBGE, 2014).

Quadro 1. Número absoluto de pessoas (em milhões) acima de 60 anos de idade em países com uma população próxima ou acima de 100 milhões em 2002.

2002		2025	
China	134.2	China	287.5
Índia	81.0	Índia	168.5
Estados Unidos	46.9	Estados Unidos	86.1
Japão	31.0	Japão	43.5
Rússia	26.2	Indonésia	35.0
Indonésia	17.1	Brasil	33.4
Brasil	14.1	Rússia	32.7
Paquistão	8.6	Paquistão	18.3
México	7.3	Bangladesh	17.7
Bangladesh	7.2	México	17.6
Nigéria	5.7	Nigéria	11.4

Adaptado de ONU, 2001.

1.2 ENVELHECIMENTO BEM-SUCEDIDO E ENVELHECIMENTO ATIVO

1.2.1 Envelhecimento Bem-Sucedido

Rowe e Kahn (1997) propuseram três desfechos para o envelhecimento humano: normal, patológico e bem-sucedido (ROWE e KAHN, 1997). A expressão “bem-sucedido” pode ser entendida por saudável (CUPERTINO, ROSA e RIBEIRO, 2007), fazendo uma diferenciação entre o envelhecimento “normal”, sem doença, mas com grande possibilidade de desenvolvê-la, e o envelhecimento “bem-sucedido”, com baixo risco e alta funcionalidade (ROWE e KAHN, 1987; ROWE e KAHN, 1997). E diversos gerontólogos passaram a adotar a expressão “envelhecimento bem-sucedido” (BALTES e BALTES,

1990; ABELES, GIFT e ORY, 1994; GARFEIN e HERZOG, 1995; HAZZARD, 1995; HSU e JONES, 2012).

A definição de envelhecimento bem-sucedido ou saudável pode ser feita através de três aspectos (veja Figura 2): ausência de doenças e incapacidades, alto funcionamento físico e cognitivo e envolvimento na vida cotidiana (ROWE e KAHN, 1987; ROWE e KAHN, 1997). O conceito de envelhecimento bem-sucedido vai além da ausência de doenças e da manutenção da capacidade funcional. A combinação dos três aspectos citados anteriormente juntamente com o engajamento ativo na vida seria o conceito mais completo de envelhecimento bem-sucedido (ROWE e KAHN, 1997). E há diversos termos equivalentes à expressão “bem-sucedido” e um deles é a expressão “envelhecimento ativo” proposto pela OMS (WHO, 2002).



Figura 2: Modelo de envelhecimento bem-sucedido proposto por Rowe e Kahn (1997).

1.2.2 Envelhecimento Ativo

Devido ao envelhecimento populacional mundial, a OMS divulgou objetivos para as pessoas com mais de 60 anos, postulando uma terceira idade com qualidade de vida, chamando-a de envelhecimento ativo (WHO, 2002). O envelhecimento ativo tem como objetivo aumentar a expectativa de vida saudável e qualidade de vida para todas as pessoas à medida que envelhecem (WHO, 2002). O envelhecimento ativo é otimizar as oportunidades de saúde, participação e segurança, objetivando melhorar a qualidade de vida de idosos, que se aplica tanto a indivíduos como a grupos (WHO, 2015). Através do

envelhecimento ativo, é possível as pessoas realizarem o seu potencial para o bem-estar físico, social e mental e a sociedade deve oferecer-lhes proteção, segurança e cuidado (WHO, 2015). Para a OMS, o significado da palavra "ativo" refere-se à participação em questões sociais, econômicas, culturais, espirituais e civis, e não apenas no que se refere à capacidade de estar fisicamente ativo ou em condições de trabalhar (WHO, 2015). Assim, os três pilares do envelhecimento ativo são participação, saúde e segurança (WHO, 2002).

1.3 ENVELHECIMENTO E COGNIÇÃO

O envelhecimento cursa com o comprometimento de determinadas funções ou domínios cognitivos (veja Figura 3). As funções executivas, como outros domínios, estão alteradas no envelhecimento de animais e humanos. Há estudos prévios mostrando atraso de ratos envelhecidos em tarefas de alternância em relação a ratos jovens (BIZON et al., 2012), contribuindo para um aumento no número de erros devido ao longo atraso nas respostas (RAMOS et al., 2003; SEGOVIA et al., 2008; MIZOGUCHI et al., 2009). Há também vários estudos mostrando que ratos envelhecidos apresentam um declínio na flexibilidade cognitiva onde uma informação deve ser descartada ou inibida em favor de uma nova informação (BARENSE, FOX e BAXTER, 2002; SCHOENBAUM et al., 2002). Há uma diminuição do desempenho da memória de trabalho em ratos envelhecidos (ANDO e OHASHI, 1991), mostrando memória de trabalho espacial pior do que ratos jovens e também declínio da atenção visual associada ao envelhecimento (FRICK et al., 1995; MUIR, FISCHER e BJÖRKLUND, 1999). Além disso, a literatura descreve diversos estudos em modelos animais mostrando que funções executivas podem ter um desempenho prejudicado através de alterações provocadas no receptor de NMDA (FLORESCO e JENTSCH, 2011). Assim, alterações nos receptores de NMDA podem levar a alterações nas funções executivas.

Em humanos, aspectos cognitivos relacionados às funções executivas, tais como resolução de problemas espaciais, flexibilidade cognitiva, memória de trabalho e atenção, estão diminuídos no envelhecimento (KIRASIC, 1989;

CHASSEIGNE, MULLET e STEWART, 1997; ZACKS, 2000; COMMODARI e GUARNERA, 2008). Mas há outros aspectos cognitivos, relacionados às funções executivas, que também estão diminuídos no envelhecimento. Idosos demonstram prejuízo em relação a atividades que exigem alternância de tarefas (ANDERSON, CRAK e NAVEH-BENJAMIN, 1998) e menor controle inibitório, mostrado através de teste neuropsicológico (CONH, DUSTMAN e BRADFORD, 1984; WEST e BAYLIS, 1998) e apresentam também dificuldades visuoespaciais (RONNLUND, LOVDEN e NILSSON, 2001). Idosos geralmente tem velocidade de processamento mais lenta (SALTHOUSE e FRISTOE, 1995; SALTHOUSE, 1996), interferindo na cognição. Recentemente, Habekost e colegas (2013) mostraram que a velocidade de processamento visual está diminuída em quase 50% dos idosos na faixa etária de 70 a 85 anos (HABEKOST et al., 2013). Idosos tem uma atenção reduzida (COMMODARI e GUARNERA, 2008) e são mais distraídos (CONNELY, HASHER e ZACKS, 1991). Atenção seletiva também está alterada em idosos (BRINK e MCDOWD, 1999) e percepção visual está afetada pelo envelhecimento (FAUBERT, 2002).

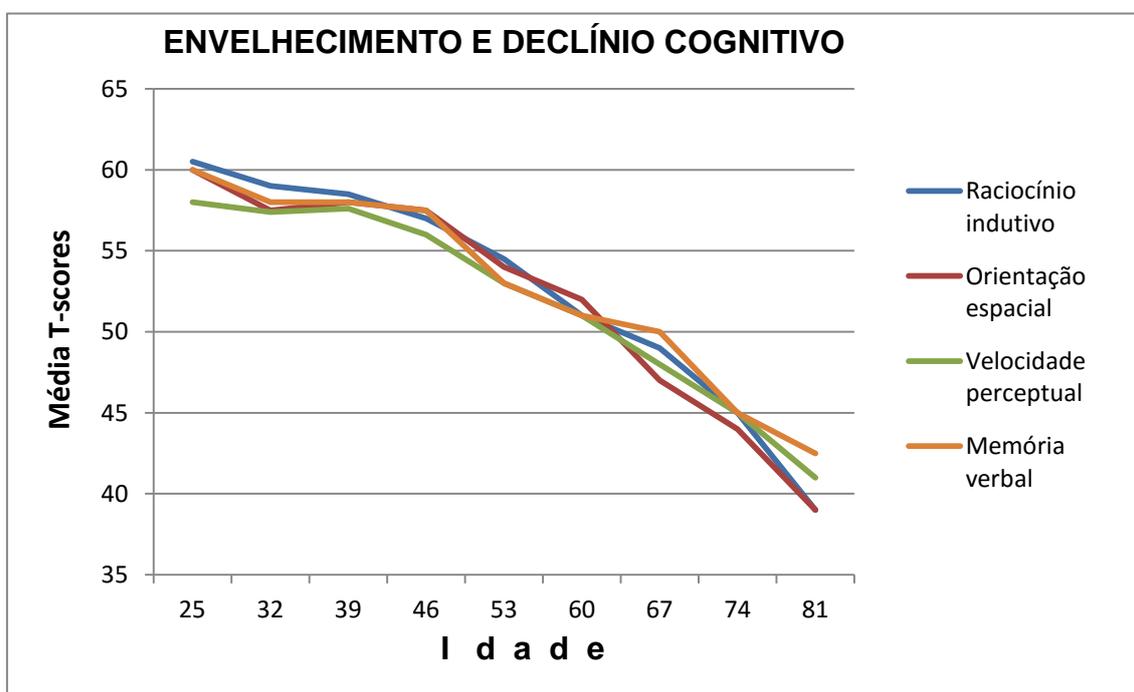


Figura 3: Alguns domínios cognitivos que declinam com o envelhecimento. Adaptado de www.bu.edu.

Além das funções executivas, há outros domínios cognitivos alterados no envelhecimento. Idosos também mostram um declínio no raciocínio. O estudo de Nettelbeck and Burns (2010) concluiu que o declínio no raciocínio foi determinado pela diminuição da velocidade de processamento relacionada ao envelhecimento, influenciado pela memória de trabalho (NETTELBECK e BURNS, 2010). A inteligência fluida, que é a capacidade de gerar, transformar e manipular a informação declina com o envelhecimento (SCHAIE, 1993; SALTHOUSE, 2004). Idosos têm dificuldades com memória episódica, mostrando uma capacidade reduzida de aprender e recuperar tanto o conteúdo verbal como não verbal (CRAIK, 1992).

No que se refere à linguagem, o envelhecimento também mostra declínio em relação à fluência verbal (CLARK et al., 2009). Também surgem dificuldades em relação à complexidade gramatical e conteúdo proposicional (KEMPER, MARQUIS e THOMPSON, 2001), à ortografia e procura de palavras (BURKE e MACKAY, 1997; MACKAY e ABRAMS, 1998).

Sobre a cognição social, um estudo de 2012 mostrou que o reconhecimento emocional de rostos está prejudicado em pessoas de idade avançada e o mesmo estudo sugere que há mudanças também na percepção social, nas habilidades perceptivas e cognitivas básicas (LAMBRECHT, KREIFELTS e WILDGRUBER, 2012).

Por outro lado, nem tudo é declínio ou diminuição no que se refere a idosos. A memória semântica está mantida com o envelhecimento (LAVER, 2009). O controle emocional (CARSTENSEN, 2003; CARSTENSEN et al., 2011) e a compreensão sobre conflitos interpessoais e intergrupais, melhoram com o envelhecimento (GROSSMANN et al., 2010).

1.4 DECLÍNIO COGNITIVO E ATIVIDADES DE VIDA DIÁRIA E INSTRUMENTAIS

O declínio cognitivo tem várias implicações em relação ao estado funcional no fim da vida, especificamente em atividades básicas de vida diária

(AVDs) e atividades instrumentais de vida diária (AIVDs). O estado funcional pode ser definido tanto pelo conceito de deficiência quanto pelo conceito de limitações funcionais (VERBRUGGE e JETTE, 1994). Deficiência é a dificuldade em fazer atividades em qualquer domínio da vida devido a um problema físico ou de saúde, e é dividido em dois conjuntos de atividades, incluindo AVDs e AIVDs (LAWTON e BRODY, 1969). Já as limitações funcionais são restrições na realização de ações físicas e mentais fundamentais, tais como subir escadas e produzir fala inteligível, que são fortes determinantes de incapacidade posterior (VERBRUGGE e JETTE, 1994).

As AVDs incluem a prática em se alimentar, banhar-se, deslocar-se, vestir-se e continência (KATZ et al., 1963; KATZ et al., 1970). E as AIVDs, segundo Lawton e Brody (1969), incluem a capacidade de usar o telefone, ir a locais distantes, usando algum transporte (sem necessidade de planejamento especial), realizar compras, preparar as próprias refeições, arrumar a casa, fazer pequenos reparos, lavar e passar a própria roupa, tomar a medicação na dose e horários corretos e cuidar das finanças pessoais (LAWTON e BRODY, 1969).

A capacidade funcional pode sofrer alterações devido ao declínio cognitivo (STUCK et al., 1999). Teixeira-Leite e Manhães (2012) mostraram que reduções nos escores do Mini Exame do Estado Mental e escalas de Katz e Lawton (AVDs e AIVDs) foram associados a reduções nos escores da avaliação da mobilidade orientada pelo desempenho, especificamente na marcha (TEIXEIRA-LEITE e MANHÃES, 2012). E diversos estudos fornecem evidências do papel do declínio cognitivo como um fator de risco para declínio em AVDs e AIVDs em idosos (AGÜERO-TORRES et al., 2002; RAJI et al., 2004; MCGUIRE, FORD e AJANI, 2006). McGuire e Ajani (2006) investigaram a contribuição do status cognitivo e incapacidade funcional em AVDs e AIVDs por mais de 2 anos em uma amostra de 4.077 residentes em comunidade de idosos. A função cognitiva no início do estudo mostrou ser um preditor significativo de incapacidade funcional subsequente em AIVD, mas não no AVD (MCGUIRE, FORD e AJANI, 2006). Em outro estudo feito por Agüero-Torres e colegas (2002) com 668 idosos de mais de 75 anos (com e sem demência), foi relatado que o aumento de 1 ponto no escore MEEM diminuiu a dependência

de AIVD em 10-20% dos indivíduos sem demência (AGÜERO-TORRES et al., 2002). Neste estudo, os autores sugerem que as AVDs só são afetadas quando um maior grau de comprometimento cognitivo é atingido (AGÜERO-TORRES et al., 2002). Mas, Gill e colegas (1996) constataram que AVDs em idosos de alto funcionamento são afetados por disfunção cognitiva (GILL et al., 1996). Entre os 775 participantes que eram independentes para AVDs no início do estudo, 28,5% desenvolveram alguma dependência em AVDs em pelo menos um dos três follow-ups realizados. Além disso, os adultos mais velhos com baixo status cognitivo e baixo desempenho físico apresentaram cinco vezes mais risco de desenvolver dependência em AVDs do que pessoas com problemas cognitivos ou funcionais (GILL et al., 1996). E Raji e colegas (2004) demonstraram que idosos com baixa função cognitiva tiveram possibilidade 58% maior de ter deficiência em AVDs, em um estudo com follow-up de 7 anos, quando comparados com idosos com função cognitiva normal (RAJI et al., 2004). Ou seja, os estudos indicam que declínio cognitivo pode progredir para declínio tanto em AVDs quanto em AIVDs.

O declínio cognitivo também pode progredir para Comprometimento Cognitivo Leve (CCL). O CCL é um estágio intermediário entre alterações cognitivas devido ao envelhecimento normal e a demência (PETERSEN et al., 1999; PETERSEN et al., 2001; WINBLAD et al., 2004). O critério mais utilizado para identificação de CCL é conhecido como o critério de *Mayo* e foi proposto por Petersen e colegas (PETERSEN et al., 1999). Para ser caracterizado CCL, segundo este critério, é preciso AVDs normais, função cognitiva geral normal e memória deficiente para a idade e ausência de demência. Mas este critério foi modificado e expandido para incluir deficiências em outros domínios cognitivos além de memória (JEKEL et al., 2015). A recente revisão sistemática sobre CCL e AIVDs realizada por Jekel e colegas (2015), mostra que os portadores de CCL que tem comprometimento funcional em AIVDs parecem ter um alto risco de converter para demência, mais do que os portadores de CCL sem comprometimento em AIVDs (JEKEL et al., 2015). E CCL é um fator de risco para desenvolvimento da Doença de Alzheimer (PETERSEN et al., 2010) e portadores de CCL com sintomas amnésicos tem um alto risco de desenvolver demência do tipo Alzheimer (PETERSEN et al., 1999; WINBLAD et al., 2004).

1.5 RESERVA COGNITIVA

Vários estudos indicam que um conjunto de atividades educacionais, laborais e de lazer está associado com um risco menor de desenvolvimento de demência ou declínio mais lento da memória, no envelhecimento normal (STERN, 2009). O conceito de reserva cognitiva postula que as diferenças individuais de como as pessoas processam as tarefas permite que alguns lidem melhor do que outros em relação à patologia cerebral (STERN, 2009). Ou seja, expor o cérebro a diferentes atividades ao longo da vida, possibilitaria o desenvolvimento de uma reserva cognitiva do cérebro que adiaría o desenvolvimento de algum comprometimento cognitivo ou de demência, prolongando uma cognição saudável no envelhecimento.

Há ainda os conceitos de capacidade de reserva cerebral (SATZ, 1993) e reserva neural (STERN, 2009), ambos, juntamente com o conceito de reserva cognitiva, trabalham com a ideia de uma capacidade ou reserva que o cérebro desenvolveu, através de estudo, trabalho e lazer, que possibilita lidar melhor com as dificuldades cognitivas que surgem no envelhecimento.

1.6 ESTRATÉGIAS PARA REMEDIAR O DECLÍNIO COGNITIVO ASSOCIADO AO ENVELHECIMENTO

Há vários tipos de estratégias farmacológicas e não farmacológicas para lidar com o declínio cognitivo associado ao envelhecimento. Dentre as estratégias não farmacológicas há as atividades cognitivamente estimulantes, entre outras.

1.6.1 Receptores de glutamato do subtipo NMDA como alvo para remediação cognitiva

O glutamato é o principal mediador da neurotransmissão excitatória no sistema nervoso central (SNC) (GASIC e HOLLMANN, 1992; CUNNINGHAM, FERKANY e ENNA, 1994; GILL et al., 2000). Os receptores do glutamato do subtipo NMDA estão envolvidos em diversas funções cerebrais, incluindo

mecanismos de plasticidade sináptica relacionados com a aprendizagem e memória, neurodesenvolvimento e neurotoxicidade (HABERNY et al., 2002). Kleckner e Dingledine (1988) identificaram que a presença de glicina ou D-serina é absolutamente necessária para a ativação dos receptores de glutamato (KLECKNER e DINGLEDINE, 1988). Um estudo mais recente relatou que D-serina endógena ativa preferencialmente os receptores de NMDA sinápticos, enquanto glicina endógena é responsável por ativar os receptores de NMDA extrasinápticos (PAPOUIN et al., 2012).

Investigação em animais envelhecidos revelou mecanismos neurofisiológicos de deterioração cognitiva subjacente, particularmente em funções de aprendizagem e memória. O envelhecimento afeta mecanismos de plasticidade sináptica tais como potenciação a longo prazo (LTP) e depressão a longo prazo (LTD), que são considerados substratos funcionais da memória (NORRIS, KOROL e FOSTER, 1996). A ativação de receptores de NMDA é crucial para a plasticidade sináptica e há evidências de que o envelhecimento é acompanhado por uma diminuição na função de receptores de NMDA (MAGNUSSON, BRIM e DAS, 2010), no entanto, os mecanismos como acontecem são debatidos (NEWCOMER, FARBER e OLNNEY, 2000; SEGOVIA et al., 2001).

Há vários estudos em roedores mostrando a redução do funcionamento do receptor NMDA relacionado ao envelhecimento. Um estudo utilizando autoradiografia encontrou redução relacionada com a idade no sítio coagonista do receptor de NMDA no cérebro de ratos envelhecidos (ARAKI et al., 1996). E estudos mais recentes encontraram redução relacionada com a idade na expressão da subunidade dos receptores NMDA do site coagonista NR1 (LIU, SMITH e DARLINGTON, 2008; OSUMI et al., 2012). Em contraste, existe pouca literatura sobre o envelhecimento humano e a função do receptor de NMDA. Mas, Villares e Stavale (2001) relataram que o cérebro pós-morte de idosos têm menos receptores NMDA em comparação com os seres humanos de meia idade no núcleo caudado, putâmen e núcleo accumbens, que são regiões envolvidas na regulação das funções executivas, aprendizagem e atenção (VILLARES e STAVALE, 2001).

1.6.1.1 D-Serina

A D-serina é um coagonista endógeno dos receptores de NMDA. O papel da D-serina como um coagonista endógeno dos receptores de NMDA começou a ser esclarecido por Hashimoto e colaboradores em 1992, através da identificação de D-serina livre em extratos de cérebros de ratos, utilizando cromatografia gasosa e espectrometria de massa (HASHIMOTO et al., 1992). Tais achados foram confirmados por diversos trabalhos feitos com roedores, utilizando diferentes técnicas (HASHIMOTO et al., 1992; NAGATA, 1992; HASHIMOTO et al., 1993; NAGATA, HORIIKE e MAEDA, 1994; HASHIMOTO, OKA e NISHIKAWA, 1995). Estudos em necrópsias também identificaram uma alta concentração de D-serina no SNC de humanos (CHOUINARD et al., 1993; HASHIMOTO et al., 1993; KUMASHIRO et al., 1995; NAGATA et al., 1995).

Em humanos e roedores, a D-serina concentra-se no córtex cerebral, hipocampo e estriado, com níveis menores nas estruturas límbicas, diencéfalo e mesencéfalo. Em indivíduos adultos, D-serina não foi detectada na ponte, cerebelo e medula espinhal (CHOUINARD, GAITAN e WOOD, 1993; HASHIMOTO et al., 1993; NAGATA, HORIIKE e MAEDA, 1994). Estudos posteriores mostraram que a degradação específica de D-serina endógena diminui a atividade dos receptores de NMDA, estabelecendo a D-serina como o principal coagonista endógeno dos receptores de NMDA em várias áreas do cérebro, incluindo o hipocampo e córtex pré-frontal (MOTHET et al., 2000; YANG et al., 2003; MOTHET et al., 2006; PANATIER et al., 2006; GUSTAFSON et al., 2007; HENNEBERGER et al., 2010; FOSSAT et al., 2012). No geral, esses estudos indicam que a disponibilidade de D-serina tem um papel importante na regulação e controle de diferentes funções dos receptores de NMDA, incluindo plasticidade sináptica e comunicação glia-neurônio.

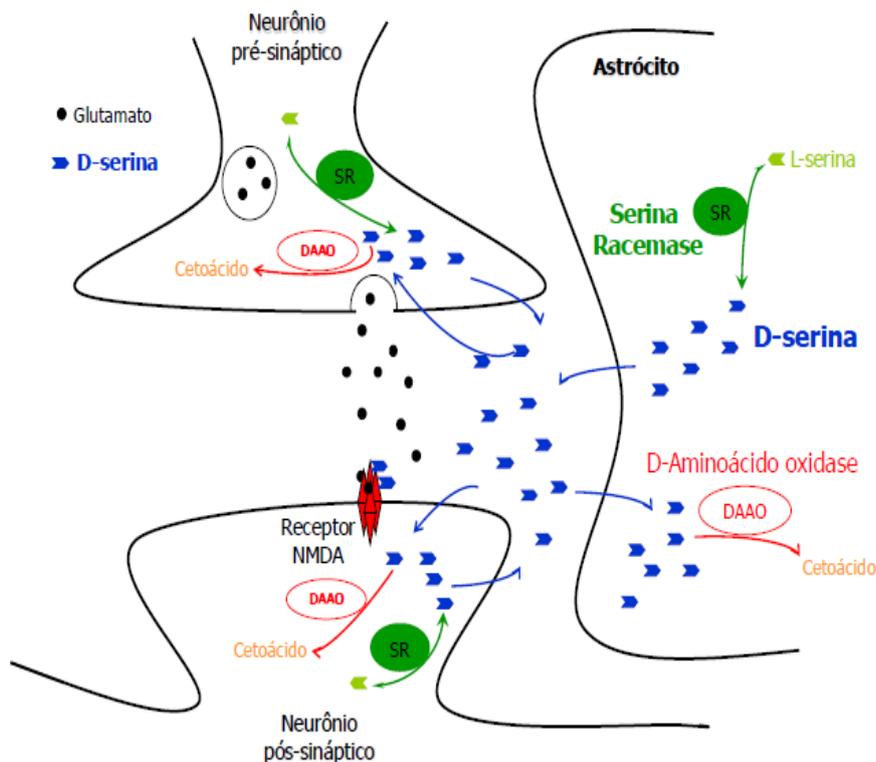


Figura 4: Ação da D-serina e glutamato nos receptores de NMDA.

Estudos mostram que há diminuição da D-serina no hipocampo de ratos envelhecidos, contribuindo para a redução da atividade do receptor de NMDA (SEGOVIA et al., 2001; POTIER et al., 2010). A diminuição de D-serina relacionada com o envelhecimento parece ser um fator principal para a diminuição na atividade do receptor de NMDA. A diminuição da D-serina pode ser explicada por uma redução relacionada com a idade na expressão da enzima serina racemase (JUNJAUD et al., 2006; TURPIN et al., 2011), que é uma enzima que catalisa L-serina em D-serina (WOLOSKER, BLACKSHAW e SNYDER, 1999; WOLOSKER et al., 1999).

Em humanos, a D-serina está diminuída em pacientes com esquizofrenia (NUNES et al., 2012). Esta redução pode ser relacionada com a hipótese de que a esquizofrenia é em parte um processo biológico de envelhecimento acelerado (KIRKPATRICK et al., 2008). A D-serina está reduzida no sangue periférico de pacientes com esquizofrenia (HASHIMOTO et al., 2003; CALCIA et al., 2012) e no líquido (HASHIMOTO et al., 2003; HASHIMOTO et al., 2005;

BENDIKOV et al., 2007). Estes achados evidenciam que a D-serina pode atravessar a barreira hematoencefálica e sugerem que níveis de D-serina medidos na periferia refletem os níveis de D-serina no cérebro (KASAI et al., 2011; PERNOT et al., 2012).

1.6.1.1.1 Administração de D-serina e cognição

Há vários estudos mostrando que a administração de D-serina resulta em melhora cognitiva. D-serina administrada a roedores melhorou várias modalidades da memória (ZHANG et al., 2008; SMITH, S. M. et al., 2009; SHIMAZAKI, KAKU e CHAKI, 2010; BADO et al., 2011). D-serina administrada a roedores envelhecidos melhorou a aprendizagem e memória (MOTHET et al., 2006). A D-serina mostrou também ser capaz de reverter o declínio relacionado com a idade em relação à plasticidade sináptica mediada por receptores de NMDA, tanto em camundongos com senescência acelerada (YANG et al., 2005) quanto em ratos (JUNJAUD et al., 2006; HAXAIRE et al., 2012).

Em humanos, D-serina adicionada ao tratamento com antipsicóticos em pacientes com esquizofrenia melhorou sintomas cognitivos (TSAI et al., 1998; HERESCO-LEVY et al., 2005; KANTROWITZ et al., 2010). E o recente estudo de Levin e colegas, realizado com jovens adultos saudáveis (média de 26 anos), mostrou que a D-serina melhorou atenção, vigilância e aprendizagem verbal, além de reduzir sentimentos de tristeza e ansiedade (LEVIN et al., 2015).

1.6.1.2 Milacemida e glicina

A milacemida, uma pró-droga da glicina, foi utilizada em um dos primeiros estudos que tentou aumentar a ativação do sítio coagonista dos receptores de NMDA. Administração de milacemida em jovens adultos e em idosos melhorou a memória de recuperação de palavras (SCHWARTZ et al., 1991), mas não afetou a memória de reconhecimento (SCHWARTZ et al., 1992). Em contraste, a milacemida diminuiu a sensibilidade perceptual e verbal

em tarefa de livre recordação em um estudo posterior feito com jovens saudáveis (CAMP-BRUNO e HERTING, 1994). Em um outro ensaio, a milacemida não melhorou a cognição de pacientes com doença de Alzheimer (DYSKEN et al., 1992; CUTLER et al., 1993).

Em três estudos com pacientes com esquizofrenia onde a glicina foi administrada juntamente com diferentes antipsicóticos houve redução dos sintomas cognitivos (HERESCO-LEVY et al., 1999; JAVITT et al., 2001; HERESCO-LEVY et al., 2004). Em contraste, em um ensaio clínico randomizado de glicina, D-cicloserina ou placebo, adicionado a antipsicóticos, não foi encontrada diferença cognitiva significativa entre os grupos (BUCHANAN et al., 2007).

De uma forma em geral, doses elevadas de glicina (por exemplo: 56 gramas para um adulto de 70 kg) são necessárias para produzir efeitos em seres humanos, o que limita a sua utilização, mas fomenta a busca de alternativas farmacológicas. Por exemplo, Bioglycin foi estudado em doses muito mais baixas do que as usadas com glicina. Em um estudo duplo-cego cruzado, uma dose de 2 mg/kg de Bioglycin melhorou significativamente a memória episódica tanto de jovens adultos saudáveis como em homens de meia-idade (idade média de 59 anos), e melhorou a atenção sustentada apenas no grupo de homens de meia-idade (FILE, FLUCK e FERNANDES, 1999). Em contraste, em outro estudo cruzado, uma alta dose de glicina (800 mg/kg) não melhorou a memória, atenção ou processamento perceptivo em jovens saudáveis (PALMER et al., 2008).

1.6.1.3 Inibidor de transporte de glicina (GlyT-1)

A concentração de glicina extracelular é rigorosamente controlada por um transporte de alta afinidade mediado principalmente pelo transportador de glicina 1 (GlyT-1). Inibidores de GlyT1 têm sido estudados como um meio de melhorar as funções cognitivas que dependem da ativação do receptor de NMDA. Assim, a inibição de GlyT-1 no córtex pré-frontal de ratos aumenta a atividade do receptor de NMDA e aumenta aprendizagem (YEE et al., 2006).

Inibidores de GlyT-1 melhoram a cognição em modelos animais relacionados à deficiência cognitiva observada na esquizofrenia e doença de Alzheimer (KARASAWA, HASHIMOTO e CHAKI, 2008; HARADA et al., 2012).

N-metil glicina (sarcosina) é um potente inibidor de GlyT-1 que foi estudado em pacientes com esquizofrenia. Em um ensaio clínico de 6 semanas, o tratamento com sarcosina reduziu significativamente os sintomas cognitivos em pacientes com esquizofrenia (TSAI et al., 2004). Em um ensaio com pacientes internados com exacerbação aguda da esquizofrenia, os sintomas cognitivos melhoraram significativamente mais em pacientes que receberam sarcosina adicionada à risperidona do que em pacientes que receberam D-serina e risperidona ou monoterapia com risperidona (LANE et al., 2005). Em contraste, sarcosina administrada com clozapina não alterou os sintomas cognitivos em pacientes com esquizofrenia resistentes ao tratamento (LANE et al., 2006).

1.6.1.4 D-cicloserina

O fármaco tuberculostático D-cicloserina age como um coagonista parcial dos receptores de NMDA e tem sido estudado como um potencializador cognitivo em diferentes dosagens. A administração com D-cicloserina recuperou funções cognitivas, tais como a aprendizagem e memória em ratos envelhecidos e coelhos (BAXTER et al., 1995; THOMPSON e DISTERHOFT, 1997). A D-cicloserina foi capaz de recuperar os mecanismos de plasticidade sináptica em roedores envelhecidos (BILLARD e ROUAUD, 2007; KOCHLAMAZASHVILI et al., 2012). Em humanos, apesar de alguns estudos com pacientes com doença de Alzheimer mostrarem que a D-cicloserina melhorou o desempenho cognitivo dos participantes (TSAI et al., 1999), uma metanálise não encontrou nenhum efeito significativo de D-cicloserina sobre os resultados cognitivos no tratamento de pacientes com doença de Alzheimer (LAAKE e OEKSENGAARD, 2002).

Os efeitos cognitivos de D-cicloserina, também foram estudados em indivíduos saudáveis (média de 24 anos), melhorando a aprendizagem em uma

tarefa cognitiva visuoespacial, mas não ocorreu isso em voluntários com elevados níveis de ansiedade (BAILEY et al., 2007). Extinção e habituação de memória condicionada ao medo foram facilitadas por uma única dose de D-cicloserina (KURIYAMA et al., 2011) adicionada ao ácido valpróico. Em outro estudo, a D-cicloserina melhorou o controle inibitório em adultos fumantes (NESIC et al., 2011).

Os efeitos da D-cicloserina na extinção de memória motivou um grande número de estudos que testaram a administração de D-cicloserina como um modo para melhorar a resposta à terapia de exposição, concomitantemente mostrando resultados significativos de diminuição de sintomas de acrofobia em pacientes fóbicos (RESSLER et al., 2004). Interessantemente, um estudo recente descobriu que uma única dose de administração de D-cicloserina combinada com terapia de exposição, medidas por ressonância magnética em pacientes com fobia de cobra, levaram a mudanças em resposta ao estímulo fóbico no córtex (NAVE, TOLIN e STEVENS, 2012). Uma metanálise mostrou uma significativa vantagem da D-cicloserina e terapia comportamental para o tratamento de transtornos de ansiedade (BONTEMPO, PANZA e BLOCH, 2012). Além disso, a administração de D-cicloserina potencializou o efeito da terapia de exposição no transtorno obsessivo-compulsivo (KUSHNER et al., 2007).

Mas o efeito cognitivo de D-cicloserina parece depender da população estudada: o tratamento com D-cicloserina falhou em facilitar a terapia de exposição em pacientes com transtorno de pânico grave com agorafobia (SIEGMUND et al., 2011). D-cicloserina não melhorou a resposta à terapia de exposição em indivíduos com aracnofobia (GUASTELLA et al., 2007), e não melhorou o resultado da terapia cognitiva comportamental em homens dependentes de cocaína (KENNEDY et al., 2012). Além disso, D-cicloserina também não melhorou o desempenho em testes neurocognitivos em pacientes com esquizofrenia (GOFF et al., 2005).

1.6.1.5 Inibidor da enzima D-amino ácido oxidase (DAAO)

D-amino ácido oxidase (DAAO) é uma enzima que capaz de degradar D-serina. Em 2008 a equipe de pesquisa do Laboratório Merck sintetizou e testou um inibidor específico de DAAO que foi capaz de aumentar a D-serina no cérebro de ratos e normalizar os déficits na resposta neurológica de inibição de pré-pulso (PPI - *pre-pulse inhibition*) na resposta de sobressalto induzida pelo antagonista do receptor de NMDA fenciclidina (PCP) (ADAGE et al., 2008). A resposta de PPI é um índice operacional de propagação sensoriomotor, que pode ser estudado em humanos e roedores e está prejudicado na esquizofrenia. No entanto, um outro inibidor DAAO não conseguiu reverter déficits induzidos por MK-801 (dizocilpina) em memória de reconhecimento em ratos (SMITH, S. M. et al., 2009). Mas a coadministração de um inibidor DAAO com D-serina, foi mais eficaz no aumento dos níveis de D-serina no cérebro de ratos do que apenas a administração de D-serina (FERRARIS et al., 2008). Por conseguinte, a coadministração de um inibidor de DAAO reforçou significativamente a eficácia da D-serina em atenuar os déficits induzidos por MK-801 na resposta de PPI (HASHIMOTO et al., 2009). Estes estudos pré-clínicos indicam que a administração de um inibidor de DAAO preferencialmente associado à D-serina tem um potencial terapêutico para o tratamento de déficits cognitivos na esquizofrenia.

1.6.1.6 GLYX-13

GLYX-13, um peptídeo que atua como um agonista parcial do sítio coagonista de receptores de NMDA, melhorou aprendizagem e memória em ratos envelhecidos e recuperou mecanismos de plasticidade sináptica (BURGDORF et al., 2011).

1.6.1.7 Efeitos colaterais

A administração de moléculas que aumentam a coativação dos receptores de NMDA não está associadas a efeitos colaterais importantes. De

relevante, altas doses, tanto de glicina quanto de D-serina, foram associadas a desconforto gastrointestinal (HERESCO-LEVY et al., 1999; KANTROWITZ et al., 2010).

1.6.2 Atividades Cognitivamente Estimulantes

Há diversas atividades que são cognitivamente estimulantes. Segundo Lautenschlager e colegas (2014), atividades cognitivamente estimulantes devem incluir atividades no contexto da aprendizagem ao longo da vida, de emprego e trabalho voluntário (LAUTENSCHLAGER, ANSTEY e KURZ, 2014). Desemprego ou subemprego na meia-idade estão associados a um aumento do risco de declínio cognitivo em idade avançada e ambientes de trabalho intelectualmente estimulantes têm sido relatados como potencial fator protetor (FINKEL et al., 2009; MARQUIE et al., 2010; LEIST et al., 2013).

Além de aprendizagem, emprego e trabalho voluntário, citados acima, há vários estudos mostrando melhora cognitiva através de outras atividades cognitivamente estimulantes em pesquisas envolvendo idosos. Palavras cruzadas diárias melhoraram a fluência verbal em um estudo randomizado (MURPHY, O'SULLIVAN e KELLEHER, 2014). Oficina de escrita melhorou a memória verbal e a atenção (DE MEDEIROS et al., 2007), em um estudo piloto. Técnica de memorização de lista de palavras melhorou a memória de trabalho de jovens e de idosos (CARRETTI, BORELLA e DE BENI, 2007). Um programa de treinamento da memória com ênfase em lembrar-se de nomes, rostos e busca de melhorar a disposição de itens em ambientes melhorou a memória dos idosos, em um estudo randomizado (FAIRCHILD e SCOGIN, 2010). Em um estudo observacional prospectivo, a estimulação cognitiva com ábaco melhorou o resultado do Mini Exame do Estado Mental em idosos cognitivamente saudáveis e também em idosos com comprometimento cognitivo (MATÍAS-GUIU, J A, PÉREZ-MARTÍNEZ e MATÍAS-GUIU, J, 2015). Calero e Navarro (2007), realizaram um estudo *quasi-experimental* de treinamento cognitivo com foco em memória, atenção, orientação tempoespacial e fluência verbal e identificaram melhora no desempenho cognitivo do grupo intervenção (CALERO e NAVARRO, 2007). Em um ensaio

controlado randomizado de treinamento cognitivo de memória episódica verbal, raciocínio e velocidade de processamento (este realizado com uso de computador), feito por Ball e colegas (2002), houve melhora desses domínios cognitivos (BALL et al., 2002). Em um ensaio clínico randomizado semelhante ao de 2002, Ball e colegas (2010) mostraram que treinamento de memória, raciocínio (raciocínio abstrato e resolução de problemas de vida diária) e velocidade de processamento com dificuldade crescente (este com uso de computador), reduziu os acidentes de carro de condutores idosos (BALL et al., 2010). Engvig e colegas (2010) realizaram um estudo randomizado de treinamento da memória com adultos de meia idade e idosos, utilizando uma antiga técnica de memorização chamada de Palácio da Memória ou Palácio da Mente (ENGVIG et al., 2010). Os resultados deste estudo mostraram melhora da memória e também aumento da espessura cortical dos participantes do grupo experimental (ENGVIG et al., 2010).

Há também diversos estudos mostrando que treinamento cognitivo computadorizado feito por idosos melhoram diferentes aspectos da cognição. Em um estudo piloto randomizado controlado, feito por Mahncke, Brostone e Merzenich (2006) com treinamento cognitivo computadorizado de memória, resultou em melhora desse domínio cognitivo (MAHNCKE, BROSTONE e MERZENICH, 2006). Em um ensaio randomizado controlado duplo-cego, de treinamento cognitivo computadorizado, Smith e colegas (2009) mostraram a melhora do grupo experimental nos domínios de memória auditiva e atenção (SMITH, G. E. et al., 2009). Maseda e colegas (2013) realizaram um estudo observacional prospectivo com adultos a partir de 55 anos e idosos, tendo participantes com e sem problemas de memória, utilizando treinamento cerebral computadorizado. Neste estudo, ao comparar o desempenho cognitivo antes e após o treinamento, identificaram que o treinamento resultou em melhora da memória, fluência verbal e domínio visuoespacial (MASEDA et al., 2013). Mas os ganhos dos participantes sem problemas de memória ou com problemas de memória associados com o envelhecimento foram maiores do que os participantes com CCL (MASEDA et al., 2013).

Há vários estudos também feitos com jogos de vídeo game envolvendo idosos. Esses estudos mostram melhora em diversos domínios cognitivos, tais

como: alternância de tarefas, memória de trabalho, memória visual de curto prazo e rotação mental, além de melhora no desempenho do vídeo game (BASAK et al., 2008). Anguera e colegas (2013) realizaram um treinamento com um vídeo game de multi tarefa desenvolvido para treinamento cognitivo de idosos (ANGUERA et al., 2013). E os resultados mostraram melhora no desempenho do vídeo game melhores do que de jovens de 20 anos não treinados, além de melhora nos domínios memória de trabalho e atenção sustentada que não foram treinados. Estes resultados persistiram por seis meses (ANGUERA et al., 2013). E a recente metanálise conduzida por Toril, Reales e Ballesteros (2014), sobre vídeo games e melhora cognitiva em idosos, mostrou que treinamento com vídeo game produz efeitos positivos em várias funções cognitivas tais como tempo de reação, atenção, memória e cognição global (TORIL, REALES e BALLESTEROS, 2014).

Existem também vários estudos que mostram melhora cognitiva através de prática de meditação e atividades de lazer. Em um estudo randomizado, Hariprasad e colegas (2013), mostrou que prática de ioga melhorou os seguintes domínios cognitivos do grupo experimental: aprendizagem e memória verbal, memória visual, memória de trabalho, atenção, fluência verbal e velocidade de processamento, através do desempenho em diferentes testes neurocognitivos (HARIPRASAD et al., 2013). A prática da ioga também aumenta o volume do hipocampo (HARIPRASAD et al., 2013). Ouvir a música As Quatro Estações – Vivaldi, melhorou a memória de trabalho de idosos (MAMMARELLA, FAIRFIELD e CORNOLDI, 2007). Atividades de teatro melhoraram resultados cognitivos e bem estar psicológico (NOICE H, NOICE T e STAINES, 2004). Em um estudo transversal sobre atividades de lazer e desenvolvimento cognitivo de idosos, Argimon e colegas (2004) inferem que mais anos de escolaridade e mais opções de lazer são fatores de proteção de declínio cognitivo (ARGIMON et al., 2004). E quanto mais atividades de lazer, melhor o desempenho do idoso em habilidades cognitivas relacionadas à linguagem, memória e atenção (ARGIMON et al., 2004). Em um estudo longitudinal de três anos com idosos, Argimon e Stein confirmam que maior envolvimento em atividades de lazer e mais anos de estudo contribuem para uma menor variação no desempenho cognitivo (ARGIMON e STEIN, 2005).

A literatura também fala sobre diferentes atividades realizadas conjuntamente. Shah e colegas (2014) mostraram em um estudo não randomizado que a associação entre caminhada, musculação e treinamento cerebral computadorizado, resultou na melhora da memória episódica verbal de idosos e também em maior atividade cerebral no córtex sensorial motor primário (SHAH et al., 2014).

1.7 OBJETIVOS DA DISSERTAÇÃO

Apesar de diversos estudos apresentarem alternativas para lidar com o declínio cognitivo associado ao envelhecimento, ainda não existe um estudo que utilizou a administração oral de D-serina em idosos e que avaliou seus efeitos sobre a cognição e o humor dos mesmos. A literatura relata estudos mostrando efeito cognitivo do uso de ábaco em crianças, adultos e idosos. Mas não há relato de estudo em idosos que mostrasse os efeitos do uso de ábaco e outras atividades cognitivamente estimulantes na cognição, motivação e qualidade de vida. Assim, os objetivos dos dois estudos desta dissertação foram:

1. Avaliar os efeitos da administração oral de D-serina sobre a cognição e humor de idosos, através de um ensaio clínico randomizado duplo cego com protocolo cruzado.

2. Avaliar os efeitos da utilização de um programa de treinamento baseado em ábaco e em outras atividades cognitivamente estimulantes sobre a cognição, a motivação e a qualidade de vida de idosos, através de um ensaio clínico controlado aberto.

2 MANUSCRITOS SUBMETIDOS

2.1 EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE D-SERINA SOBRE A COGNIÇÃO E O HUMOR DE IDOSOS

Neste estudo foram mostrados os efeitos da administração oral da D-serina e sua ação sobre a cognição e o humor de 50 idosos, utilizando testes computadorizados, em um modelo duplo-cego. Foi mostrada também a diminuição dos níveis de D-serina no plasma dos participantes. O estudo também mostrou que a D-serina melhorou o desempenho dos idosos no teste de memória espacial, aprendizagem e resolução de problema, mas não houve nenhuma interferência no humor, na atenção visual, na memória de trabalho e na flexibilidade cognitiva.

THE EFFECT OF D-SERINE ADMINISTRATION ON COGNITION AND MOOD
IN OLDER ADULTS

Marcos Avellar^{1,2*}, Linda Scoriels^{1,2,3*}, Caroline Madeira¹, Charles Vargas-Lopes¹, Camila Dantas¹, Priscila do Nascimento¹, Christiane Miranda¹, Alex C. Manhães⁴, Homero Leite⁵, and Rogerio Panizzutti^{1,2}.

1. Biomedical Sciences Institute, Federal University of Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

2. Institute of Psychiatry, Federal University of Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

3. Department of Psychiatry, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom.

4. Institute of Biology Roberto Alcantara Gomes, Biomedical Center, State University of Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

5. Integrated Unit for Prevention, Adventist Silvestre Hospital, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

* These authors contributed equally to this work.

Correspondence should be addressed to: Rogerio Panizzutti, M.D, Ph.D.,
Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro.
Prédio do CCS, sala F1-03, Cidade Universitária, Rio de Janeiro, RJ 21941-
590, Brazil. E-mail: rogerio@icb.ufrj.br Phone: +55-21-3938-6390

Abstract

Background

D-serine is an endogenous co-agonist of the N-Methyl D-Aspartate Receptor (NMDAR) and plays a crucial role in cognition, including learning processes and memory. Decrease in D-serine has been associated with age-related decline in mechanisms of learning and memory in animal studies. Here we asked whether D-serine administration in older adults improves cognition.

Methods

Fifty healthy older adults received D-serine and placebo in a randomized, double-blinded, placebo controlled, crossover design study. We studied the effect of D-serine on a battery of cognitive tests and an analogue mood scale. We also collected blood samples to measure D-serine, L-serine, glutamate and glutamine.

Results

D-serine administration improved performance in the Groton Maze Learning Test of spatial memory, learning and problem solving. Subjects that achieved higher increases in plasma D-serine levels after administration improved more in the test performance. D-serine administration was not associated with any significant changes in the other cognitive tests or in the mood of older adults.

Limitations

The dose of D-serine administered in this study may have not been sufficient to elicit an effect on other cognitive functions.

Conclusions

D-serine administration may be a strategy to improve spatial memory, learning and problem solving in healthy older adults. Future studies should evaluate the impact of long-term D-serine administration on cognition in older adults.

Authors declare no conflict of interest.

INTRODUCTION

Normal aging is generally accompanied by a decline in several domains of the cognitive function, and these cognitive impairments are significantly associated with functional limitations¹⁻³. Specifically, impairments in executive functions are a major contributor to the functional limitation associated with aging⁴⁻⁷. Executive functions include the ability of reasoning, planning and executing goal-directed behaviors, and the maintenance of these functions is a critical target to promote healthy aging.

The frontal cortex mediates executive function impairments and the neural circuits vulnerable to aging are composed primarily of glutamatergic neurons⁸. This system plays a crucial role in cognitive functions via several receptors, including the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor⁹. The activity of NMDA receptors depends on both the binding of glutamate and the activation of a co-agonist site by glycine or D-serine¹⁰.

Evidence indicates that D-serine is associated with age-related cognitive decline. Animal studies have shown a marked decrease of D-serine in the hippocampus of aged rats, resulting in reductions in the activity of the NMDA receptors¹¹⁻¹³. This decrease in D-serine contributes to age-related deficits in cellular mechanisms related to memory and learning in rodents¹⁴. Importantly, our group showed that plasma D-serine levels decrease with aging in a cohort of healthy subjects spanning from 20 to 70 years old¹⁵. The association between age-related decline in brain functions and reductions in D-serine levels suggest that D-serine administration in older adults may improve brain functions affected by aging.

This study aimed to investigate the effects of a single dose of D-serine in healthy older adults, in a randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover-designed study. First, we tested the effect of D-serine on functions that are affected by aging and depend on the proper function of NMDA receptors, such as learning and memory ^{16,17}, problem solving ¹⁸⁻²⁰, and working memory ²¹. Second, we investigated the effect of D-serine on visual attention, which is frequently impaired in the older adult population and can affect the performance on the other computerized tests. Third, we assessed the subjective mood state during testing sessions. This was exploratory and primarily used to account for any change in participants' mood states during the performance of the cognitive tests. The effect of D-serine in emotion processing is relatively unknown, and only recently it was reported that D-serine administration reduced anxiety and sadness feelings in healthy young adults ²².

METHODS

Participants and Procedure

Fifty-seven older adult individuals were recruited from the Integrated Prevention Unit in Silvestre Adventist Hospital in Rio de Janeiro, Brazil. We posted advertisements and subjects self-referred. Inclusion criteria were: age above 65 years old and to be clinically healthy. Exclusion criteria were: use of acetylcholinesterase inhibitors, two or more falls in the previous 6 months before entering the study, history of any neuropsychiatric disorder, a Mini Mental State Examination (MMSE) score below 27, a Geriatric Depression Scale of Yesavage (GDS) score above 5, or an IQ score below 70. From the 57 subjects recruited, 50 participants completed the entire study protocol (Table 1). Seven participants withdrew from the study during or after the first session: 5 participants had health conditions between the first and second sessions, one could not attend the second session and one participant was afraid of ingesting the substance.

The study was approved by the ethics committee of the Federal University of Rio de Janeiro (411/09) and all participants gave a written informed consent. It was a randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover-design study. One-half of the participants were randomized to receive an oral dose of 30 mg/kg of D-serine diluted in orange juice on the first session followed by an oral dose of placebo (only orange juice) in the second session (D/P group). The other one-half of the participants were randomized to receive placebo in the first session followed by D-serine in the second session (P/D group). The taste of D-serine in the orange juice was not noticeable. Sessions

were at least one week apart, which is reported to be sufficient to minimize practice effects. A dose of 30 mg/kg of D-serine has shown to be well tolerated in various other studies, with no report of significant side effects²³⁻²⁵.

Volunteers were tested from May 2010 to August 2011. They completed a personal interview, which asked information about their height and weight, physical activities, drug use history, handedness, and familiarity with computers. Subjects who did not know how to use a computer were trained beforehand. Estimated IQ was assessed using the Wechsler adult intelligence scale (WAIS) subtest with Vocabulary and Matrix Reasoning²⁶.

On the first visit, participants received D-serine or placebo, waited 1.5 hours and then performed computerized cognitive tests. On the second visit, cognitive tests were performed again, using parallel versions, whenever possible, to avoid practice effects. On both visits, participants answered a mood visual analogue scale before the administration and after the cognitive test. After testing, we collected a sample of peripheral blood.

Computerized Cognitive tests

We used computerized cognitive tests provided by Cogstate (www.cogstate.com). These included the Groton Maze Learning Test, which assesses spatial memory, learning and problem solving. Working memory was assessed with the one-back and the two-back tasks. We used the Set-Shifting task to assess cognitive flexibility. Additionally we applied a computerized visual attention test to assess sustained visual attention²⁷.

Statistics

In order to assess the effects of D-serine relative to placebo, we used repeated-measures analysis of variance (ANOVA) using a type III full factorial model. Normality and homogeneity of data distribution were confirmed using the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro–Wilk and Levine tests, respectively. Where appropriate transformations did not result in normal distributions, the non-parametric Wilcoxon test was used.

RM-ANOVA was performed to analyze results from the Groton Maze Learning Test. Intervention (2 levels: D-serine and placebo) and blocks (5 levels: Trial 1 to 5) were defined as within-subject factors, and the order of D-serine and placebo administration (P/D or D/P) was defined as a between-subject factor. Some results indicated an intervention-by-order effect, in which case, the first and second session data were analyzed separately, *post hoc*, using parametric (multivariate or one-way) ANOVA or non-parametric Mann–Whitney U tests. We also performed *post hoc* analysis of the effect of the order of D-serine and placebo administrations using paired t-test.

One-way ANOVA were used to compare age and IQ between groups (P/D and D/P) and Wilcoxon non-parametric test was used for the remaining demographic, biomarkers and cognitive data.

Correlations were performed using Pearson's *r*. One-tailed Pearson's correlations were used for association of age and biomarkers of the glutamatergic system as there is an *a priori* hypothesis that these two factors are related. Two-tailed Pearson's correlations were used for the remaining association analyses. Data were analyzed with SPSS software version 22 for Mac.

Due to operational constraint during testing and blood collection, data was not available for 1 participant on the Groton Maze Learning Test and 1 on the N-back task, and 8 blood samples could not be tested.

Results

Demographics

Participants were predominantly women (37 women and 13 men), had on average 73 years of age, IQ of 110 and 12 years of education. D/P and P/D groups had similar demographics and the groups did not differ statistically in any of these variables (Table 1).

Table 1. Baseline Characteristics of the Study Subjects

	All participants n= 50	P/D Group n=25	D/P Group n=25	p-value
Age, mean (SD)	73 (5)	74 (5)	72 (5)	0.24
Gender, female /male	37 /13	17 /7	20 /6	0.69
Education, mean (SD)	12 (4)	13 (4)	12 (4)	0.32
WAIS IQ, mean (SD)	110 (11)	111 (10)	110 (12)	0.92
GDS, mean (SD)	1.62 (1.54)	1.44 (0.30)	1.80 (0.32)	0.42
MMSE, mean (SD)	29.0 (1.1)	29.1 (1.09)	28.8 (1.15)	0.29

P/D group, participants who received placebo on the first session and D-serine on the second session.

D/P group, participants who received D-serine on the first session and placebo on the second session.

GDS, Geriatric Depression Scale of Yesavage. MMSE, Mini Mental State Examination

Effect of D-serine on executive function, working memory, attention and mood

D-serine administration was associated with a statistically significant decrease in legal errors on the Groton Maze Learning Test for spatial memory, learning and problem solving ($F_{(3, 38)}=4.74$, $p=0.03$, Figure 1). There were no significant effects of D-serine on illegal errors ($F_{(3, 38)}=0.05$, $p=0.82$), indicating that the effect was not due to differences in the comprehension of the test.

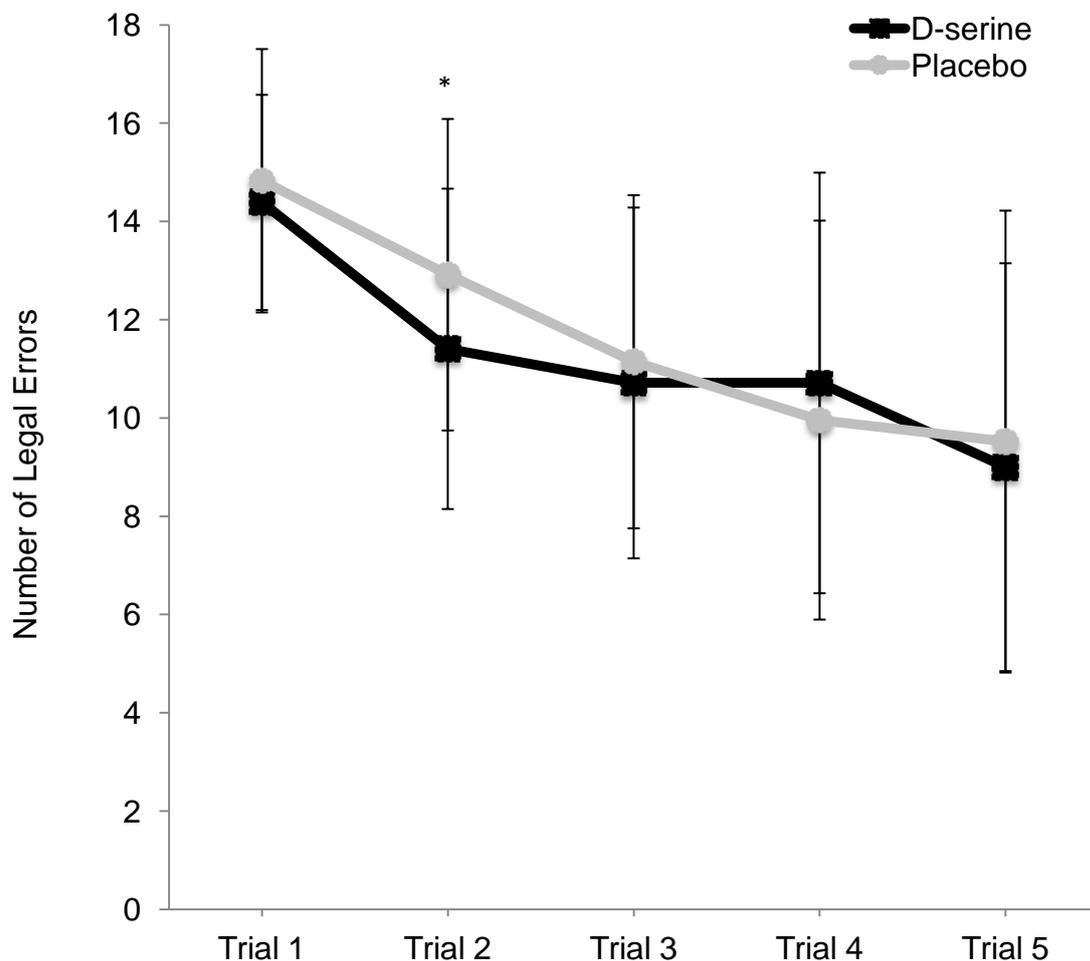


Figure 1: Legal errors on the Groton Maze Learning Test on D-serine and placebo. * Different from Placebo at $p < 0.003$.

D-serine administration did not have any statistically significant effect on the key measures of the n-back working memory test (accuracy, $p>0.1$), the Set-Shifting cognitive flexibility task (extradimensional shift errors, $p=0.47$), or the visual attention test (errors, $p>0.7$). Also D-serine administration had no effect on the mood visual analogue scale ($p>0.4$). D-serine effect on outcome measures related to cognition is summarized on Table 2.

Table 2. Effect of D-serine Administration on Cognitive Performance

Cognitive Test / Measure	Placebo Mean (SD)	D-serine Mean (SD)	Effect Size (d)	p-value
<u>Groton Maze Learning</u>				
Average Legal Errors	58.38 (2.09)	56.00 (2.04)	1.15	0.03
Average Illegal Errors	21.13 (3.18)	21.27 (2.86)	0.05	0.82
<u>N-back</u>				
One-back Accuracy	0.90 (0.01)	0.88 (0.01)	1.27	0.12
Two-back Accuracy	0.80 (0.02)	0.78 (0.02)	1.01	0.57
<u>Set Shifting</u>				
Extradimensional Reverse Errors	4.92 (0.43)	5.29 (0.48)	0.81	0.47
<u>Visual Attention</u>				
Errors	6.68 (1.01)	6.16 (0.67)	0.62	0.32

Plasma levels of D-serine and other amino acids

We measured D-serine and other amino acids related to the glutamatergic system in the plasma of subjects that received placebo administration. Several amino acids showed weak (all r^2 below 0.07) significant negative association with age. There was a marginally statistically significant negative association between D-serine levels and age ($r^2 = -0.04$, $p = 0.09$). There were statistically significant negative association between levels of glutamate and age ($r^2 = -0.07$, $p = 0.04$) and levels of L-serine and age ($r^2 = -0.07$, $p = 0.04$). There was no correlation between levels of glutamine and age ($r^2 = 0.03$, $p = 0.17$).

We also analyzed the plasma levels of amino acids after the D-serine administration. D-serine administration induced marked changes in the D-serine levels ($z = -5.30$, $p < 0.00001$), but had no impact on other amino acids, such as glutamate ($z = -0.25$, $p = 0.80$), glutamine ($z = -0.01$, $p = 0.99$), and L-serine ($z = 0.49$, $p = 0.63$).

We were interested in analyzing the degree of association between the cognitive improvement observed in the Groton Maze Learning Test and the levels of D-serine. Post-hoc correlations between the ratio of D-serine levels on D-serine and placebo and the ratio of legal errors from the Groton Maze Learning Test showed a negative association between the two outcome measures ($r^2 = -0.19$, $p = 0.009$) (Figure 2).

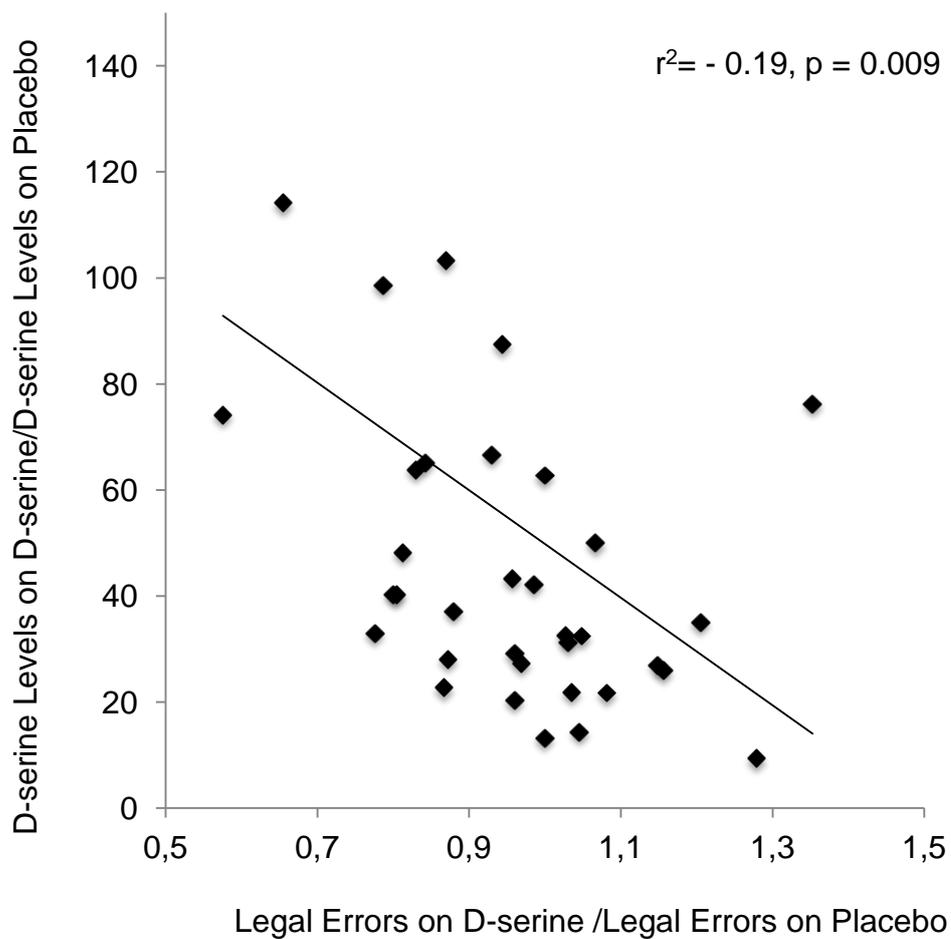


Figure 2: Association between the ratios of D-serine on D-serine over placebo and the number of legal errors on the Groton Maze Learning Test on D-serine over placebo. Pearson's correlation shows a negative correlation ($r^2 = -0.19, p=0.009$).

Discussion

The present study showed that a single dose of D-serine improves executive function, specifically spatial memory, learning and problem solving, in older adults. We did not observe a significant effect of D-serine administration on verbal working memory, visual attention, cognitive flexibility and mood. Several studies investigated the effect of exogenous D-serine administration both in rodents and in humans. In adult rodents, D-serine administration

improves several modalities of memory, including spatial and working memory²⁸⁻³⁰. In aged rodents D-serine counterbalanced the effect of aging on several process including synaptic plasticity and memory¹⁴. D-serine administration improved cognition in patients with schizophrenia²³⁻²⁵. Recently Levin and co-workers showed that D-serine administration improved attention, verbal learning and memory, and subjective feelings of sadness and anxiety in young healthy adults²². Our results in older adults highlight the D-serine site of the NMDA receptor as a potential therapeutic target for the remediation of age-related decline in executive functions.

The remediation of age-related cognitive decline may benefit from the association of pharmacological compounds that enhance learning and cognitive training. In our study, D-serine improved performance in the earlier phase of learning in the Groton Maze Learning Test, indicating that D-serine may be useful to improve learning when associated to cognitive training strategies. However, it is noteworthy that D-serine had no significant effect in a pilot study of computerized cognitive training in schizophrenia subjects³¹. The best strategies to potentially improve the co-activation of the NMDA receptors, with D-serine or other substances, as well as the best cognitive training to be combined with the substance administration remain to be elucidated.

We also found an association between the ratio of increase in D-serine after administration and the change in performance induced by D-serine on the Groton Maze Learning Test. Thus, subjects that achieved higher increases in plasma D-serine levels after administration showed larger improvements in cognition. This suggests that the poor oral bioavailability can limit the effects of D-serine on cognition. Accordingly, one study in schizophrenia showed D-serine

had better effects on cognition when administered in higher doses such as 60 and 120 mg/kg²⁵. In contrast, another study failed to show an effect of D-serine on the response to cognitive training in schizophrenia with a dose of 30 mg/kg³¹. In general, the poor oral bioavailability of D-serine may account for the mixed results in clinical trials²³⁻²⁵, indicating that larger doses should be evaluated. However, the safety of D-serine administration in higher doses to older adults was not assessed.

With the exception of the Groton Maze Learning Test, subjects improved their performance on the second session of testing compared to the first session, regardless when D-serine was administered, indicating the possibility of a practice effect (Figure 1 supplement). Thus, it may be that practice effects on attention, working memory and cognitive flexibility tests washed off the effect of D-serine. The Groton Maze Learning Test may have overcome this problem because the test itself includes practice within its design.

Given the role of D-serine on the co-activation of NMDA receptors, one may expect that its reduction would impair cognition. It was observed that D-serine is markedly decreased in the hippocampus of aged rodents¹³. Likewise, our group observed that levels of plasma D-serine are inversely associated with aging in a population of healthy subjects spanning from 19 to 72 years old¹⁵. In the present study we observed a non-significant tendency ($p= 0.09$) for an inverse association of D-serine levels and age in participants ranging from 65 to 85 years old. The absence of significance may be related to the limited span of age in the group studied. More studies are needed to define whether this age-related decrease in peripheral D-serine that seems to occur in humans also happens at the level of the central nervous system. Most importantly, it would

be of interest to determine whether reductions of D-serine, aging and cognitive deficits are part of the same process.

This study has some limitations: the effect of D-serine on episodic memory, autobiographical memory, among other types of memories remains unknown. D-serine did not show an effect on other cognitive functions, which may be related to the dose administered. Thus, future studies in older adults should evaluate the effect of different doses of D-serine on cognition. It would also be of interest to evaluate the effects of longer periods of D-serine administration and to test whether the gains in cognitive function are maintained once the treatment is finished.

Aging with quality of life is a very modern challenge and there is an ongoing debate about how to deal with the age-related decline in brain functions that leads to incapacity. The oral ingestion of one dose of D-serine improved spatial memory, learning and problem solving in older adults. This confirms that the age-related changes in brain function are not static and, indeed, it is possible to stop or partially reverse the plastic processes involved in the age-related cognitive decline. Improvements in cognition, as observed with D-serine administration, may help older adult to keep their independency in daily activities contributing to a better quality of life ³²⁻³⁴. Indeed, different cognitive trainings in the areas of perceptual discrimination, working memory and fluid intelligence in older adults have shown evidence of transfer-of-benefit to daily activities and quality of life ³⁵⁻³⁷. The remediation of age-related cognitive decline may benefit from the replacement of missing elements in the machinery, such as D-serine, associated with appropriated cognitive training.

Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge participants; and the technical support of A. C. Rangel, A. Fantinatti and the staff of the Integrated Prevention Unit in Silvestre Adventist Hospital. This research was supported by grants from DECIT/SCTIE/MS, FAPERJ and CNPq to RP. RP was a recipient of the Long-Term Fellowship from the Human Frontier Science Program. Cogstate provided the computerized cognitive tests used in this study to us free of charge.

Author contributions

MA, PN, CD, HMTL, ACM and RP designed the research study; MA, CM, CD, PN, CM, CVL and PHS performed research; LS, MA, CM, and RP analyzed and interpreted the data; MA, LS and RP wrote the paper.

Reference list

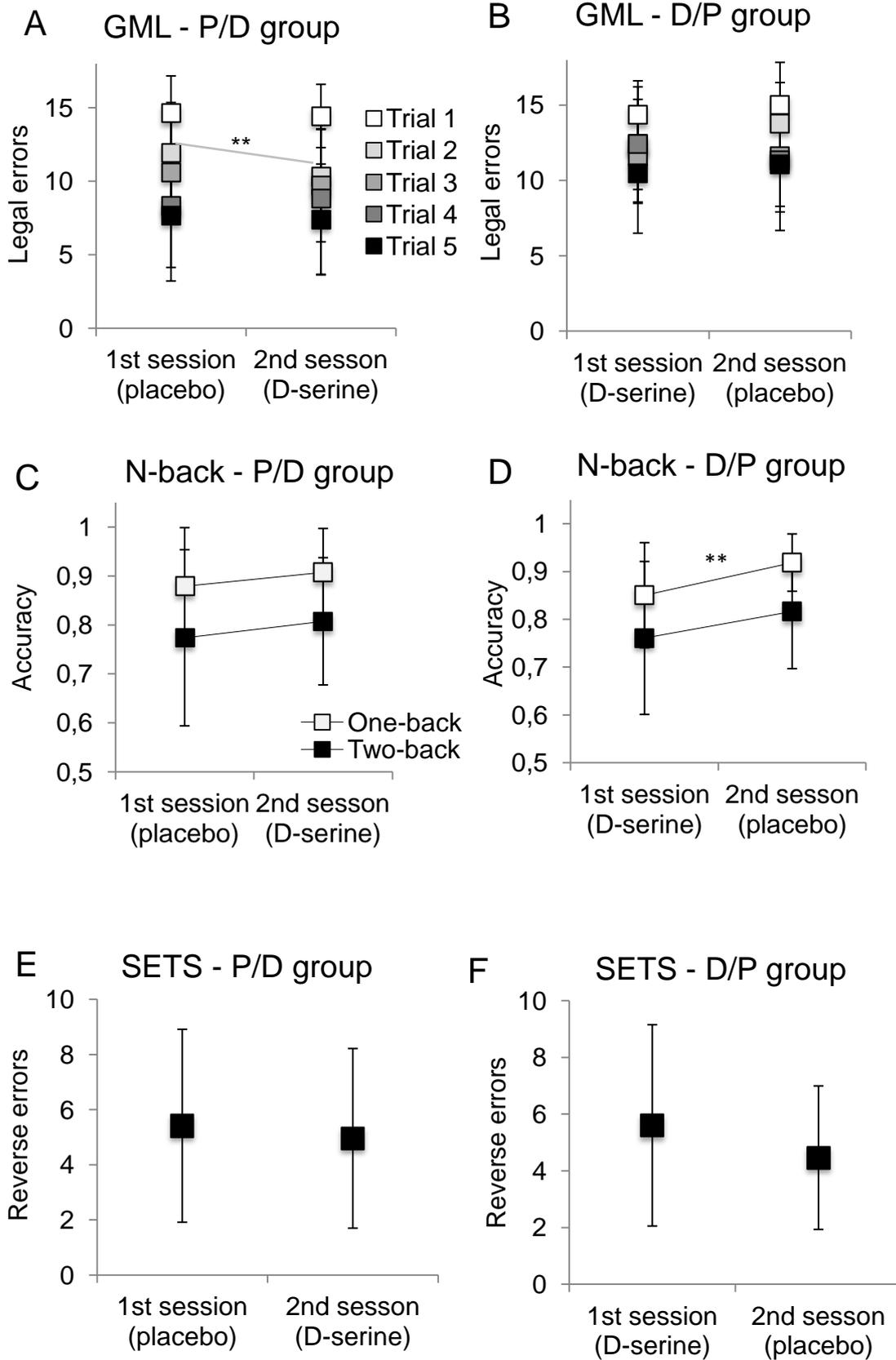
- 1 Teixeira-Leite, H. & Manhães, A. C. Association between functional alterations of senescence and senility and disorders of gait and balance. *Clinics (Sao Paulo)* **67**, 719-729 (2012).
- 2 Raji, M. A., Al Snih, S., Ray, L. A. *et al.* Cognitive status and incident disability in older Mexican Americans: findings from the Hispanic established population for the epidemiological study of the elderly. *Ethn Dis* **14**, 26-31 (2004).
- 3 Gill, T. M., Williams, C. S., Richardson, E. D. *et al.* Impairments in physical performance and cognitive status as predisposing factors for functional dependence among nondisabled older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **51**, M283-288 (1996).
- 4 Johnson, J. K., Lui, L. Y. & Yaffe, K. Executive function, more than global cognition, predicts functional decline and mortality in elderly women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **62**, 1134-1141 (2007).
- 5 Glisky, E. L. Changes in Cognitive Function in Human Aging. (2007).

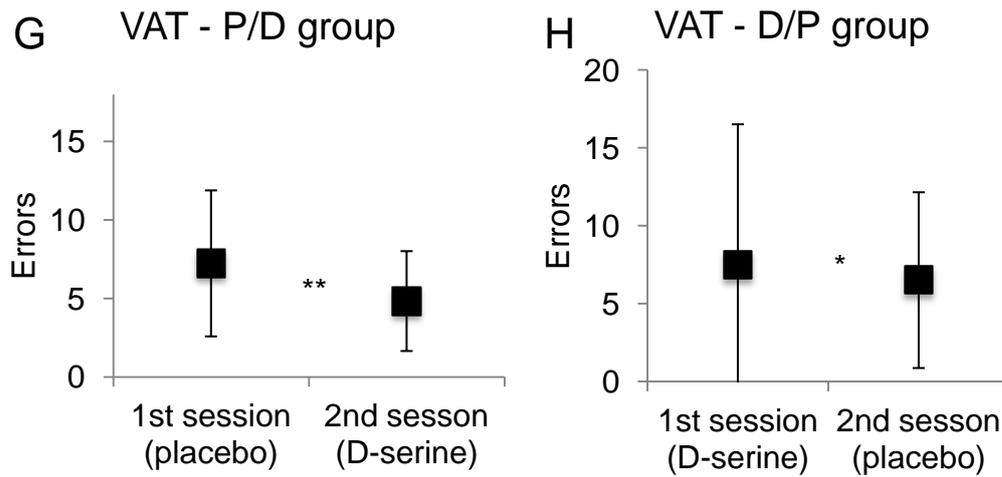
- 6 McHugh, J. E. & Lawlor, B. A. Executive functioning independently predicts self-rated health and improvement in self-rated health over time among community-dwelling older adults. *Aging Ment Health*, 1-8, doi:10.1080/13607863.2015.1018866 (2015).
- 7 Puente, A. N., Lindbergh, C. A. & Miller, L. S. The relationship between cognitive reserve and functional ability is mediated by executive functioning in older adults. *Clin Neuropsychol* **29**, 67-81, doi:10.1080/13854046.2015.1005676 (2015).
- 8 Morrison, J. H. & Baxter, M. G. The ageing cortical synapse: hallmarks and implications for cognitive decline. *Nat Rev Neurosci* **13**, 240-250, doi:10.1038/nrn3200 (2012).
- 9 Newcomer, J. W., Farber, N. B. & Olney, J. W. NMDA receptor function, memory, and brain aging. *Dialogues.Clin.Neurosci.* **2**, 219-232 (2000).
- 10 Paoletti, P., Bellone, C. & Zhou, Q. NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nat Rev Neurosci* **14**, 383-400, doi:10.1038/nrn3504 (2013).
- 11 Miyoshi, R., Kito, S., Doudou, N. *et al.* Age-related changes of strychnine-insensitive glycine receptors in rat brain as studied by in vitro autoradiography. *Synapse* **6**, 338-343 (1990).
- 12 Segovia, G., Porras, A., Del, A. A. *et al.* Glutamatergic neurotransmission in aging: a critical perspective. *Mech.Ageing Dev.* **122**, 1-29 (2001).
- 13 Potier, B., Turpin, F. R., Sinet, P. M. *et al.* Contribution of the d-Serine-Dependent Pathway to the Cellular Mechanisms Underlying Cognitive Aging. *Front Aging Neurosci.* **2**, 1 (2010).
- 14 Mothet, J. P., Rouaud, E., Sinet, P. M. *et al.* A critical role for the glial-derived neuromodulator D-serine in the age-related deficits of cellular mechanisms of learning and memory. *Aging Cell* **5**, 267-274 (2006).
- 15 Calcia, M. A., Madeira, C., Alheira, F. V. *et al.* Plasma levels of D-serine in Brazilian individuals with schizophrenia. *Schizophr.Res.* **142**, 83-87 (2012).
- 16 Chasseigne, G., Mullet, E. & Stewart, T. R. Aging and multiple cue probability learning: the case of inverse relationships. *Acta Psychol (Amst)* **97**, 235-252 (1997).
- 17 Zacks, R. T., Hasher, L. & Li, K. Z. H. *The Handbook of Aging and Cognition*. Erlbaum edn, 200-230 (eds Craik, F. I. M. & Salthouse, T. A., 2000).
- 18 Kirasic, K. C. The effects of age and environmental familiarity on adults' spatial problem-solving performance: evidence of a hometown advantage. *Exp Aging Res* **15**, 181-187, doi:10.1080/03610738908259773 (1989).
- 19 Pietrzak, R. H., Cohen, H. & Snyder, P. J. Spatial learning efficiency and error monitoring in normal aging: an investigation using a novel hidden maze learning test. *Arch Clin Neuropsychol* **22**, 235-245, doi:10.1016/j.acn.2007.01.018 (2007).
- 20 Mathewson, K. J., Dywan, J., Snyder, P. J. *et al.* Aging and electrocortical response to error feedback during a spatial learning task. *Psychophysiology* **45**, 936-948, doi:10.1111/j.1469-8986.2008.00699.x (2008).
- 21 Blot, K., Kimura, S., Bai, J. *et al.* Modulation of hippocampus-prefrontal cortex synaptic transmission and disruption of executive cognitive

- functions by MK-801. *Cereb Cortex* **25**, 1348-1361, doi:10.1093/cercor/bht329 (2015).
- 22 Levin, R., Dor-Abarbanel, A. E., Edelman, S. *et al.* Behavioral and cognitive effects of the N-methyl-d-aspartate receptor co-agonist d-serine in healthy humans: Initial findings. *J Psychiatr.Res.* **61**, 188-195 (2015).
- 23 Tsai, G., Yang, P., Chung, L. C. *et al.* D-serine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol.Psychiatry* **44**, 1081-1089 (1998).
- 24 Heresco-Levy, U., Javitt, D. C., Ebstein, R. *et al.* D-serine efficacy as add-on pharmacotherapy to risperidone and olanzapine for treatment-refractory schizophrenia. *Biol.Psychiatry* **57**, 577-585 (2005).
- 25 Kantrowitz, J. T., Malhotra, A. K., Cornblatt, B. *et al.* High dose D-serine in the treatment of schizophrenia. *Schizophr.Res.* **121**, 125-130 (2010).
- 26 Nascimento, E. *Adaptação, validação e normatização do WAIS-III para uma amostra brasileira. In: Wechsler D. WAIS-III: manual para administração e avaliação.* (Casa do Psicólogo, 2004).
- 27 Schmidt, S. L. & Manhaes, A. C. *Teste Computadorizado de Atenção. Módulo Visual. Cognição.* (2001).
- 28 Bado, P., Madeira, C., Vargas-Lopes, C. *et al.* Effects of low-dose D-serine on recognition and working memory in mice. *Psychopharmacology (Berl)* **218**, 461-470 (2011).
- 29 Smith, S. M., Uslaner, J. M., Yao, L. *et al.* The behavioral and neurochemical effects of a novel D-amino acid oxidase inhibitor compound 8 [4H-thieno [3,2-b]pyrrole-5-carboxylic acid] and D-serine. *J Pharmacol.Exp.Ther.* **328**, 921-930 (2009).
- 30 Zhang, Z., Gong, N., Wang, W. *et al.* Bell-shaped D-serine actions on hippocampal long-term depression and spatial memory retrieval. *Cereb.Cortex* **18**, 2391-2401 (2008).
- 31 D'Souza, D. C., Radhakrishnan, R., Perry, E. *et al.* Feasibility, safety, and efficacy of the combination of D-serine and computerized cognitive retraining in schizophrenia: an international collaborative pilot study. *Neuropsychopharmacology* **38**, 492-503 (2013).
- 32 Agüero-Torres, H., Thomas, V. S., Winblad, B. *et al.* The impact of somatic and cognitive disorders on the functional status of the elderly. *J Clin Epidemiol* **55**, 1007-1012 (2002).
- 33 Hager, K., Brecht, M., Krause, O. *et al.* [Influence of cognition on treatment outcome in geriatric patients: association between MMSE and gain in activities of daily living]. *Z Gerontol Geriatr* **47**, 379-384, doi:10.1007/s00391-014-0666-1 (2014).
- 34 Willis, S. L., Tennstedt, S. L., Marsiske, M. *et al.* Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *JAMA* **296**, 2805-2814 (2006).
- 35 Hertzog, C., Kramer, A. F., Wilson, R. S. *et al.* Enrichment Effects on Adult Cognitive Development: Can the Functional Capacity of Older Adults Be Preserved and Enhanced? *Psychol Sci Public Interest* **9**, 1-65, doi:10.1111/j.1539-6053.2009.01034.x (2008).
- 36 Borella, E., Carretti, B., Riboldi, F. *et al.* Working memory training in older adults: evidence of transfer and maintenance effects. *Psychol Aging* **25**, 767-778, doi:10.1037/a0020683 (2010).

- 37 Ball, K., Edwards, J. D., Ross, L. A. *et al.* Cognitive training decreases motor vehicle collision involvement of older drivers. *J Am Geriatr Soc* **58**, 2107-2113, doi:10.1111/j.1532-5415.2010.03138.x (2010).

Supplementary Figure 1





Supplementary Figure 1: Cognitive performance separated by group who performed the tests under placebo on the first session and under D-serine on the second sessions (P/D) and by group who performed the tests under D-serine on the first session and under placebo on the second session (D/P). **A.** Performance on the Groton Maze Learning Test (GML) for the group P/D. **B.** Performance on the GML for the group P/D. **C.** Performance on the N-back task for the group P/D. **D.** Performance on the N-back task for the group D/P. **E.** Performance on the Set Shifting Test (SETS) for the group P/D. **F.** Performance on the SETS for the group D/P. **G.** Performance on the Visual Attention Task (VAT) task for the group P/D. **H.** Performance on the VAT task for the group D/P. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

2.2 EFEITOS DE UM PROGRAMA DE TREINAMENTO BASEADO NO USO DE ÁBACO E OUTRAS ATIVIDADES COGNITIVAMENTE ESTIMULANTES POR IDOSOS SAUDÁVEIS

Neste estudo foram investigados os efeitos da utilização de um programa de treinamento baseado em ábaco e em outras atividades cognitivamente estimulantes em relação à cognição, motivação e qualidade de vida de 88 idosos, em um estudo controlado aberto. Os resultados mostraram que o grupo intervenção manteve o desempenho cognitivo nos domínios aprendizagem verbal e memória, enquanto que o grupo controle teve uma diminuição significativa no desempenho desses domínios. Não houve interferência do treinamento sobre a qualidade de vida e motivação dos participantes.

Effects of a training program based on abacus use and other cognitive activities in healthy older adults

Marcos Avellar & Rogerio Panizzutti

Institute of Biomedical Sciences and Institute of Psychiatry, Federal University of Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

Correspondence should be addressed to: Rogerio Panizzutti, M.D., Ph.D., Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Prédio do CCS, sala F1-03, Cidade Universitária, Rio de Janeiro, RJ 21941-590, Brazil. E-mail: rogerio@icb.ufrj.br, Phone: +55-21-3938-6390

Financial support

This project was supported by Supera Editora Cultural LTDA. The company made the decision as to whether the manuscript would be submitted for publication, but had no further role in the study design or the collection, analysis, or interpretation of the data.

Conflict of Interest

Dr. Panizzutti and Mr. Avellar are consultants for Supera Editora Cultural LTDA, which is the company that developed and marketed the training program reported in this manuscript. Dr. Panizzutti is the founder of NeuroForma LTDA, a company with a financial interest in cognitive training.

Abstract

Cognitive stimulating activities are often recommended for older adults; however, little is known regarding the effects of these activities on cognition, motivation and quality of life in this population. The available evidence indicates that the frequency of engaging in cognitively challenging activities is associated with a variety of cognitive functions. Here, we investigated the effects of a structured program, which was based on abacus training associated with other cognitively challenging activities, administered as weekly group classes over a 7 month period in older adults. Eighty-eight older adults were enrolled in an open-label controlled clinical trial to evaluate the effects of this training program on cognition, motivation and quality of life. Training had a significant effect over time; the training group maintained their level of performance on verbal learning and memory tasks, whereas the control group exhibited a significant decrease in performance from baseline to post-intervention. The subjects in the training group were more motivated to learn at study entry; however, the training had no significant effect on motivation or quality of life. In conclusion, abacus-based training may delay or decrease the rate of decline in verbal learning and memory in older adults. Additional studies with longer follow-ups are necessary to determine whether the results of this training have a positive effect on the lives of older adults.

Keywords: older adults, training, abacus, cognition

Introduction

Individuals have long engaged in exercises that stimulate cognition, such as abacus use, word searches and Sudoku. In 2005, a Brazilian company designed and brought to market a training program referred to as Supera, which is based on abacus use associated with exercises, including word search and Sudoku, and group activities recommended in a book of scientific awareness. This training program is offered through group classes and aims to improve cognition in different populations, including older adults.

Although these cognitive stimulating activities are very popular, there is scant information regarding their effects in different populations. A recent study in a large population identified a positive association between playing Sudoku and several cognitive functions (Ferreira et al. 2014). The effects of abacus exercises have been evaluated in studies in children, which demonstrated positive effects on numeric representation and memory (Hanakawa et al. 2003; Bhaskaran et al. 2006; Hu et al. 2011; Frank and Barner 2012). Furthermore, adults who are abacus experts exhibit superior short-term memory for digits (Hanakawa et al. 2003).

The effects of abacus training associated with other cognitive stimulating activities in older adults have not been previously evaluated in a controlled clinical trial. Here, we conducted an open-label, controlled clinical trial to evaluate the effects of this abacus-based training program on cognition, motivation and quality of life in older adults. Our hypothesis is that the training program with cognitive stimulating activities would improve or decrease cognitive function decline in older adults, with a positive impact on motivation and quality of life.

Methods

Participants

The study was approved by the Ethics in Research Committee of the Federal University of Rio de Janeiro (protocol no. 257651). One hundred forty-two volunteers were recruited from the University of the Third Age of the University of Vale do Paraíba (UNIVAP), which is located in São José dos Campos, SP, Brazil. The inclusion criteria were as follows: age \geq 60 years,

scores ≥ 26 on the Mini-Mental State Examination, and Portuguese as a native language. The exclusion criterion included a neurological or serious medical condition that would prevent participation in the study. Attendants of the University of the Third Age were invited to a lecture through advertisements and brochures regarding the training program and research. Following the lecture, the attendants decided whether to enroll in the training program or control groups of the study.

Assessments and Study Procedure

All subjects underwent clinical, cognitive, motivation and quality of life evaluations before and after the intervention.

The clinical evaluation included the Geriatric Depression Scale (GDS) (Yesavage 1988), the Mini Nutritional Assessment (MNA) (Bauer et al. 2008) and the Mini Mental State Examination (Folstein et al. 1983; Laks et al. 2007). Cognition was evaluated using the Matrix Reasoning subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III) (Nascimento 2004), the Codes and Matrix Reasoning subtests of the BETA III (Rabelo et al. 2011), and a battery of computerized cognitive tests. The computerized cognitive tests included the International Shopping List, Continuous Paired Associate Learning, Detection Task, Groton Maze, Identification Task, One Back, Two Back, Set Shifting Task, One Card Learning and Social Emotional Cognition Task. A detailed description of each computerized test can be found at www.cogstate.com. The raw scores were converted to z-scores using the normative data stratified by age, which were provided by the test authors.

Motivation was evaluated using the self-concept scales of cognitive competence and self-learning (Santos et al. 2000; Santos and Faria 2003). Quality of life was evaluated using the control, autonomy, self-realization, and pleasure scale (CASP-19)(Lima et al. 2014).

We enrolled 144 volunteers, and 88 volunteers completed the research procedure. The reasons for drop-out from the training program were as follows: 17 individuals were excluded because they missed more than 20% of the training hours, 5 individuals lost their interest in the program, 5 individuals had to stop the intervention because of medical problems and 2 individuals had difficulties with time and/or travel to attend the classes. In the control group, 15 individuals refused to come back to complete the second assessment (follow-up), 4 individuals

were not able to continue to attend the classes because of difficulties with time or locomotion, 6 individuals had medical problems, and 2 individuals had medical problems in their families.

Training Program

The training program was offered in one weekly class for 2 hours for 35 weeks between April and November of 2013. The first 50 minutes were spent performing exercises with the abacus, with increasing difficulty. One or two of the following activities followed the abacus training: playing games, neurobic and group dynamics. The different activities are described in detail in www.metodosupera.com.br.

Control Condition

The individuals in the control group chose to participate in different group activities: ballroom dancing (5 participants), belly dancing (4 participants), chorus (16 participants), Spanish classes (8 participants) and chorus and Spanish classes (6 participants). The activities were offered once per week in 2 hours classes for 35 weeks and were held between April and November of 2013.

Analysis

A mixed ANOVA was used to compare the groups between baseline and post-training on the cognitive measures, as well as the Quality of Life, Self-Concept and Self-Learning scales. The analyses regarding cognition focused on the following cognitive domains: 1) attention (Codes subtest of the BETA III and Identification Task), 2) speed of processing (Detection Task), 3) working memory (One Back and Two Back), 4) verbal learning and memory (International Shopping List and International Shopping List – Delayed Recall), 5) visual learning and memory (Continuous Paired Associate Learning, One Card Learning and Groton Maze Learning Test – Delayed Recall), 6) executive function (Groton Maze Learning Test and Set Shifting Task), 7) reasoning (Matrix Reasoning subtest of the BETA III), and 8) social cognition (Social Emotional Cognition Task). For domains with two or more measures, we calculated the average of the individual z-scores.

Results

Demographics

The participants were predominantly women in both groups (Table 1). The training program and control groups were similar in age, education and clinical status (Table 1).

Table 1. Demographics of the study sample

	Total sample Mean (SD)	Control Group Mean (SD)	Training Program Mean (SD)	Statistics t (P)
Age, years	67.1 (5.2)	66.0 (4.8)	68.0 (5.5)	1.27 (0.45)
Gender (female / male)	76 / 12	32 / 7	44 / 5	-
Years of Education	9.80 (3.82)	9.66 (3.67)	9.91 (3.97)	-0.30 (0.43)
GDS	2.47 (2.28)	2.18 (2.00)	2.71 (2.49)	-1.12 (0.27)
MMSE	27.71 (2.42)	27.9 (2.0)	27.6 (2.7)	0.65 (0.52)

GDS, Geriatric Depression Scale; MMSE, Mini Mental State Examination.

At study entry, there were no significant differences between the two subject groups regarding the baseline performance in the different cognitive domains (Table 2). A mixed ANOVA identified a significant condition-by-time interaction; the control group exhibited a significant decrease in verbal learning and memory from baseline to post-intervention, which was not identified in the training group (Table 2 and Figure 1). The main effect of time was significant for reasoning ($F(1, 86) = 20.5, P < 0.001$) and social cognition ($F(1, 86) = 9.31, P = 0.03$) and marginally significant for attention ($F(1, 86) = 3.28, P = 0.07$). Both the training and control groups performed better on reasoning and social cognition on the post-intervention assessment, whereas the average performance in attention decreased in both groups.

Table 2. Baseline and Post-intervention Performance in Cognitive Domains (Age-Adjusted Z Scores)

Domain	Baseline		Post-Intervention		ANOVA <i>F</i> (<i>P</i>)
	Control Mean (SD)	Training Program Mean (SD)	Control Mean (SD)	Training Program Mean (SD)	
Attention	-0.86 (0.56)	-0.94 (0.54)	-0.91 (0.65)	-1.11 (0.65)	1.13 (0.29)
Speed of Processing	-1.05 (1.04)	-1.10 (1.01)	-1.32 (1.06)	-1.10 (1.45)	0.96 (0.33)
Working Memory	-1.67 (1.12)	-1.38 (1.22)	-1.45 (1.00)	-1.30 (1.15)	0.39 (0.53)
Verbal Learning and Memory	-0.65 (0.98)	-0.92 (0.91)	-1.09 (1.03)	-0.83 (0.85)	6.89 (0.01)*
Visual Learning and Memory	-0.72 (0.69)	-0.61 (0.69)	-0.71 (0.75)	-0.58 (0.76)	0.02 (0.89)
Executive Function Reasoning	-0.84 (1.04)	-0.67 (0.89)	-0.62 (1.22)	-0.58 (0.94)	0.37 (0.55)
Social Cognition	-1.39 (0.69)	-1.29 (0.63)	-1.10 (0.74)	-1.03 (0.64)	0.07 (0.80)
	-0.78 (1.06)	-0.73 (0.99)	-0.32 (1.04)	-0.56 (1.07)	1.84 (0.18)

* There was a statistically significant effect of time on Verbal Learning and Memory for the Control group, $F(1, 38) = 5.92$, $P = 0.02$.

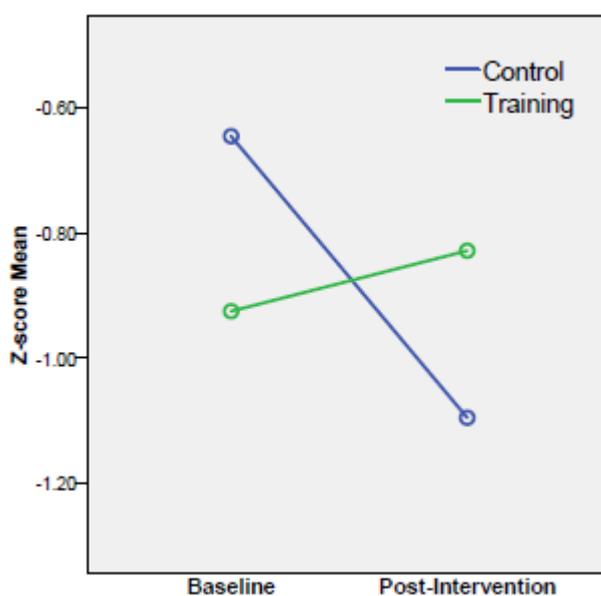


Figure 1. Verbal Learning and Memory at Baseline and Post-Intervention in 39 Subjects in the Control Group and 49 Subjects in the Training Group. The training group maintained their performance, whereas the control group exhibited a significant decrease in performance from baseline to post-intervention.

We subsequently examined the individual cognitive test results. At baseline, there were no significant differences between the training and control groups on the baseline performances of the different cognitive tests (Table 2). A mixed ANOVA identified a significant interaction of condition (training or control) and time (baseline or post-training) for the Verbal Learning and Memory (Table 2); the control group exhibited a significant decrease in performance from baseline to post-intervention, $F(1, 38) = 5.38, P = 0.03$, which was not identified in the training group. The main effect of time in the Two Back Task indicated a significant difference in performance: both groups improved in the post-intervention evaluation compared with the baseline, $F(1, 86) = 7.41, P = 0.008$. Furthermore, in the Identification Task, there was a marginally significant main effect of time, $F(1, 86) = 3.32, P = 0.07$.

Finally, we examined the impact of the training program on the measures of motivation and quality of life. At study entry, the groups differed on the self-concept scales of motivation and autonomy to learn; the training group scored approximately 12% higher than the control group on both scales (Table 3). There was no significant difference between the two subject groups on the Quality of Life Scale (Table 3). A mixed ANOVA for these scores indicated there was no significant interaction of condition (training or control) and time (baseline or post-training) (Table 3). The main effect of time was also not significant, whereas the main effect of condition was significant for the motivation to learn; individuals who trained exhibited an increased motivation to learn compared with the control group ($F(1, 86) = 4.59, P = 0.03$).

Table 3. Baseline and Post-intervention Self-Concept and Quality of Life

Domain/ Test	Baseline		Post-Intervention		ANOVA <i>F</i> (<i>P</i>)
	Control	Training	Control	Training	
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	
Self-Concept					
Problem solving	12.3 (2.8)	13.1 (3.9)	12.7 (4.0)	13.1 (3.5)	0.50 (0.48)
Motivation to learn	9.8 (2.1)	11.1 (3.0) ¹	10.2 (2.7)	11.2 (3.0)	0.60 (0.44)
Prudence in learning	10.4 (2.7)	11.5 (3.3)	11.1 (3.4)	11.1 (2.5)	2.85 (0.09)
Active learning	15.2 (3.1)	16.1 (3.8)	15.5 (4.4)	15.4 (4.1)	1.85 (0.18)
Initiative to learn	7.18 (1.68)	7.75 (2.44)	7.43 (2.23)	7.55 (2.34)	0.34 (0.56)
Autonomy to learn	7.74 (1.83)	8.71 (2.66) ²	8.00 (2.45)	8.10 (2.23)	2.30 (0.13)
Quality of Life					
Control	9.23 (1.92)	9.06 (2.33)	9.26 (2.21)	8.86 (2.14)	0.21 (0.65)
Autonomy	10.90 (2.64)	10.98 (2.89)	11.31 (2.53)	11.53 (2.78)	0.07 (0.79)
Self-realization	13.56 (1.71)	13.18 (2.20)	13.77 (1.55)	13.33 (1.83)	0.01 (0.91)
Pleasure	14.1 (1.3)	13.8 (1.5)	13.7 (1.4)	14.0 (1.4)	2.70 (0.10)

1. The Training Group was significantly different from the Control group at baseline, $t = -2.48$, $P = 0.01$.

2. The Training Group was significantly different from the Control group at baseline, $t = -2.02$, $P = 0.05$.

Discussion

In this study, we evaluated a training program that uses abacus use and other activities to improve cognition in older adults. The training program was compared with a control group that performed regular classes in chorus, language, or dance. We identified a significant training effect in verbal learning and memory, with a medium effect size of 0.56 (95% C.I.: 0.13 – 0.99). While the control group exhibited an average decrease of 0.4 z-score in verbal learning and memory from the study entry to the post-intervention evaluation (after 7 months), the training group had no significant change in the same period. The data presented here suggest that the abacus-based training may delay or decrease the rate of age-related decline in verbal learning and memory.

The control group exhibited a significant decline specifically in verbal learning and memory over the 7 month period of the study. It is well known that specific cognitive functions

exhibit very different rates of decline as individuals age, and the rate also varies among individuals. It cannot be excluded that the activities the control group performed during the study period may have accelerated the decline in verbal abilities because brain resources were recruited for other cognitive abilities. Another possibility is that some subjects in the control group were in the process of developing cognitive impairment. Verbal memory decline is evident years prior to a diagnosis of dementia (Grober et al. 2008; Howieson et al. 2008), and mild cognitive impairment moderates the decline in verbal learning (Constantinidou et al. 2014). However, the subjects in the control group did not exhibit a decline in the MMSE during the study (data not shown), which indicates they maintained their general mental status.

Crossword and Sudoku are activities included in the training program that are considered to target reasoning; however, we did not identify a significant effect of training on the measure of reasoning. In contrast, another training program that included crosswords and Sudoku, but was associated with a specific training for reasoning, demonstrated a significant improvement in reasoning after 5 months of training (Jackson et al. 2012). Specific studies of different activities should be performed to analyze the impacts on different cognitive functions.

The training group exhibited increased scores in motivation and autonomy to learn at study entry. This difference can be attributed to the nature of recruitment because individuals with more motivation to learn may potentially be more prone to engage in a new training program. There was no effect of the training program on motivation measured by the self-concept of cognitive competence and self-learning capacity. There were also no benefits for quality of life immediately after training. However, if the gains in verbal learning and memory endure after the end of the training program, it can potentially lead to improvements in motivation and quality of life in the subsequent months. Future research should more closely examine the longitudinal trajectories of individuals who practice the type of training studied here not only regarding motivation and quality of life but also everyday functional abilities. These analyses over longer periods of time would clarify whether abacus-based training delays or prevents declines in the quality of life and everyday functional abilities of older adults.

Computerized exercises have emerged as an effective alternative for cognitive training. Over the previous 20 years, many studies have documented the effects of video games on

cognition (Green and Bavelier 2012), and a recent meta-analysis confirmed that training older adults with video games could improve cognition (Toril et al. 2014). Furthermore, computerized training specifically designed to improve cognition in healthy older adults has been designed and investigated. A meta-analysis analyzed the efficacy of computerized cognitive training and identified results comparable or better than the findings reported for training strategies based on cognitively stimulating activities (Lampit et al, 2014). Recently, Wolinsky and collaborators (Wolinsky et al. 2015), demonstrated that older adults who engaged in a computerized training for the speed of processing exhibited a reduced risk of developing difficulties with the instrumental activities of daily living compared with subjects who engaged in crosswords.

The overall attrition rate in this study was high (39%), and the control group exhibited a slightly larger attrition compared with the training group (41 vs 37%, respectively). These large attrition rates were mainly attributed to the difficulties of the older adults in attending the 7 month intervention on a regular basis because of self-reported personal problems (diseases, time or locomotion). Furthermore, the subjects did not receive monetary compensation for study participation, which may have precluded the subjects from continuing in the study.

What are the biological bases of the findings reported here? Studies using functional imaging have shown that calculation is associated with bilateral activation of the parietal cortex (Zago et al. 2001; Delazer et al. 2003). The training program studied here engaged other cognitive functions such as memory, visuospatial abilities, and executive functions, implicating also the frontal and temporal cortices. Although, we don't know what are the more "active" ingredients of the training and our study did not address that question.

The limitations of this study include the open-label and non-randomized design and the recruitment of older adults with a previous interest in further education, which limit the generalizability of our results. Furthermore, we did not conduct an intent-to-treat analysis because of the high attrition rate. We do not know if the findings we report here are only present in older adults or if these findings would also be present in clinical populations, such as individuals with mild cognitive impairment. We also cannot conclude whether the observed effects on verbal learning and memory are present only in the type of training studied here or whether these effects would be present in other cognitively stimulating activities.

In summary, we demonstrated that a training program involving abacus use associated with other cognitively stimulating activities delivered in classes to healthy older adults was able to prevent the decline in verbal learning and memory identified in the comparison control group. However, we did not identify an impact of the training on motivation and quality of life immediately after the intervention. One can speculate that the training could impact the daily lives of older adults; however, this effect must be evaluated in a longer follow-up assessment. Additional studies are necessary to individually evaluate the different activities included in the training, as well as to compare this type of training with video games or other computerized strategies for cognitive training.

Author contributions

RP designed the research study; MA and RP trained the evaluators; RP analyzed and interpreted the data; and MA and RP wrote the manuscript.

Reference list

- Bauer JM et al (2008) The Mini Nutritional Assessment--its history, today's practice, and future perspectives. *Nutr.Clin.Pract.*, v. 23, n. 4, p. 388-396.
- Bhaskaran M et al (2006) Evaluation of memory in abacus learners. *Indian J.Physiol Pharmacol.*, v. 50, n. 3, p. 225-233
- Constantinidou F et al (2014) Age-related decline in verbal learning is moderated by demographic factors, working memory capacity, and presence of amnesic mild cognitive impairment. *J Int.Neuropsychol.Soc.*, v. 20, n. 8, p. 822-835
- Delazer M et al (2003) Learning complex arithmetic--an fMRI study. *Brain Res Cogn Brain Res*, v. 18, n. 1, p. 76-88
- Ferreira N et al (2014) Associations between cognitively stimulating leisure activities, cognitive function and age-related cognitive decline. *Int.J Geriatr.Psychiatry*
- Folstein MF, Robins LN, Helzer JE (1983) The Mini-Mental State Examination. *Arch.Gen.Psychiatry*, v. 40, n. 7, p. 812
- Frank MC, Barner D (2012) Representing exact number visually using mental abacus. *J.Exp.Psychol.Gen.*, v. 141, n. 1, p. 134-149
- Green CS, Bavelier D (2012) Learning, attentional control, and action video games. *Curr.Biol.*, v. 22, n. 6, p. R197-R206
- Grober E et al (2008) Neuropsychological strategies for detecting early dementia. *J Int.Neuropsychol.Soc.*, v. 14, n. 1, p. 130-142
- Hanakawa T et al (2003) Neural correlates underlying mental calculation in abacus experts: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage.*, v. 19, n. 2 Pt 1, p. 296-307
- Howieson DB et al (2008) Trajectory of mild cognitive impairment onset. *J Int.Neuropsychol.Soc.*, v. 14, n. 2, p. 192-198
- Hu Y et al (2011) Enhanced white matter tracts integrity in children with abacus training. *Hum.Brain Mapp.*, v. 32, n. 1, p. 10-21
- Jackson JJ et al (2012) Can an old dog learn (and want to experience) new tricks? Cognitive training increases openness to experience in older adults. *Psychol Aging*, v. 27, n. 2, p. 286-292
- Laks J et al (2007) Mini-Mental State Examination norms in a community-dwelling sample of elderly with low schooling in Brazil. *Cadernos de Saude Publica*, v. 23, n. 2, p. 315-319
- Lampit A et al (2014) Computerized cognitive training in cognitively healthy older adults: a systematic review and meta-analysis of effect modifiers. *PLoS.Med.*, 11, e1001756.
- Lima FM et al (2014) Quality of life amongst older Brazilians: a cross-cultural validation of the CASP-19 into Brazilian-Portuguese. *PLoS.One.*, v. 9, n. 4, p. e94289
- Nascimento E (2004) Adaptação, validação e normatização do WAIS-III para uma amostra brasileira. In: Wechsler D. WAIS-III: manual para administração e avaliação. Casa do Psicólogo, São Paulo
- Rabelo IS et al (2011) Teste Não Verbal de Inteligência Geral BETA III: Subtestes Raciocínio Matricial e Códigos. Padronização Brasileira. Casa do Psicólogo, São Paulo
- Santos NL, Faria L (2003) Auto-Conceito de Competência Cognitiva: Estudos Diferenciais no Contexto Sócio-Laboral Português. *Revista Galego-Portuguesa de Psicologia e Educación.*, v. No. 8 (Vol. 10)

Santos NL, Faria L, Rurato P (2000) Educação e Aprendizagem de Adultos: Avaliação do Auto-Conceito de Competência Cognitiva e da Auto-Aprendizagem. V Congresso Galego-Português de Psicopedagogia - Actas (Comunicacións e Posters). p.649-656

Toril P, Reales JM, Ballesteros, S (2014) Video game training enhances cognition of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Aging*, v. 29, n. 3, p. 706-716

Wolinsky FD et al (2015) The Effect of Cognitive Speed of Processing Training on the Development of Additional IADL Difficulties and the Reduction of Depressive Symptoms: Results From the IHAMS Randomized Controlled Trial. *J Aging Health*, v. 27, n. 2, p. 334-54

Yesavage JA (1988) Geriatric Depression Scale. *Psychopharmacol.Bull.*, v. 24, n. 4, p. 709-711

Zago L et al (2001) Neural correlates of simple and complex mental calculation. *Neuroimage*, v. 13, n. 2, p. 314-27

3 DISCUSSÃO

3.1 EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE D-SERINA SOBRE A COGNIÇÃO E O HUMOR DE IDOSOS

No estudo da D-serina vimos o efeito da administração oral de D-serina sobre a cognição e o humor de idosos. Uma única dose do aminoácido melhorou a memória de trabalho espacial, aprendizagem e resolução de problema dos participantes. A administração de D-serina não interferiu na atenção visual, flexibilidade cognitiva e humor. Além disso, foi mostrada uma tendência para diminuição da D-serina relacionada ao envelhecimento no plasma dos participantes da amostra.

Uma vez que o resultado no teste de memória de trabalho espacial, aprendizagem e resolução de problema foi significativamente melhor no dia em que os idosos ingeriram D-serina, inferimos que a administração oral do aminoácido foi o que possibilitou a melhora no desempenho dos participantes. Dois estudos em que este teste foi utilizado em idosos mostraram um desempenho pior quando comparados a jovens (PIETRZAK, COHEN e SNYDER, 2007; MATHEWSON et al., 2008). Os resultados cognitivos da administração de D-serina de nosso estudo têm uma correspondência com os achados de melhora da memória em várias pesquisas feitas com roedores (MOTHET et al., 2006; SHIMAZAKI, KAKU e CHAKI, 2010; BADO et al., 2011). Além disso, em humanos, outros estudos mostraram que a administração exógena de D-serina melhorou a cognição global em pacientes com esquizofrenia (TSAI et al., 1998; HERESCO-LEVY et al., 2005; KANTROWITZ et al., 2010). A literatura não descreve nenhum estudo onde foi administrada D-serina a idosos. Um recente estudo de 2015 sobre D-serina realizado com jovens adultos saudáveis (23 a 29 anos) descreve melhora na atenção, vigilância, retenção visual, que pertencem às funções executivas, além de fluência e capacidade de reter informações sob interferência (LEVIN et al., 2015). Assim, tais achados sugerem que a melhora da atuação da D-serina no sítio NMDA, resulta em melhora das funções executivas.

Também observamos que não houve interferência da D-serina no humor dos idosos, avaliados através de escala analógica de humor. Levin e colegas (2015), utilizando a mesma escala, identificaram que a administração de D-serina reduziu sentimentos subjetivos de tristeza e ansiedade em jovens adultos (média de 26 anos) (LEVIN et al., 2015).

Nosso estudo, até onde sabemos, foi o primeiro a administrar D-serina em idosos e investigar os efeitos na cognição e humor dos mesmos. Não houve nenhum relato pelos participantes do estudo de qualquer desconforto na administração oral de D-serina, na dose utilizada de 30mg/kg. Além disso, os participantes que utilizavam medicações continuaram usando-as normalmente durante o estudo.

Nosso estudo teve algumas limitações. Uma delas é o fato de que a amostra foi composta por uma população com um bom nível socioeconômico, bem diferente da realidade de muitos idosos brasileiros. Outra limitação é que não aplicamos nenhuma escala de qualidade de vida. Como a D-serina é essencial para formação de memória e aprendizagem e coletamos sangue periférico dos participantes, poderíamos ter investigado se níveis mais altos de qualidade de vida estariam relacionados com níveis mais elevados de D-serina periférica.

Uma perspectiva futura no estudo da D-serina pode ser administrar doses crônicas do aminoácido e avaliar os efeitos na cognição e no humor dos idosos. Uma outra perspectiva poderá ser avaliar os efeitos cognitivos da administração oral em idosos com comprometimento cognitivo leve (CCL), já que a D-serina é essencial para o aprendizado e a formação de memória.

3.2 EFEITOS DE UM PROGRAMA DE TREINAMENTO BASEADO NO USO DE ÁBACO E OUTRAS ATIVIDADES COGNITIVAMENTE ESTIMULANTES EM IDOSOS SAUDÁVEIS

O estudo sobre os efeitos de um programa de treinamento baseado no uso de ábaco e outras atividades cognitivamente estimulantes em idosos contribuiu para manutenção do desempenho da aprendizagem verbal e memória. Não houve alteração nos domínios atenção, velocidade de processamento, função executiva, aprendizagem visual, cognição social, raciocínio, motivação e qualidade de vida.

O grupo controle do estudo mostrou um significativo declínio especificamente em aprendizagem verbal e memória durante os sete meses do estudo. Uma possibilidade de ter acontecido isso foi devido ao fato da utilização de recursos cerebrais para outras habilidades cognitivas e outra possibilidade é de que parte dos indivíduos do grupo controle estejam começando o desenvolvimento de dificuldades cognitivas.

Apesar de ábaco ser utilizado como atividade de lazer e estimulação cognitiva por milhares de anos, pouco se sabe sobre os impactos dessa utilização na cognição. Palavras cruzadas fizeram parte do programa de treinamento do grupo intervenção e palavras cruzadas diárias melhoram a fluência verbal (MURPHY, O'SULLIVAN e KELLEHER, 2014). Sudoku também fez parte do programa de treinamento. Um estudo feito com portadores de Doença de Parkinson mostrou que a prática diária de Sudoku por 6 meses melhorou o desempenho em teste de controle inibitório e atenção seletiva (NOMBELA et al., 2011).

O grupo intervenção mostrou aumento nos resultados de motivação e autonomia para aprender antes do início do estudo. Esta diferença pode ser atribuída à natureza do recrutamento porque indivíduos com mais motivação para aprender podem potencialmente serem mais propensos a engajarem-se em um programa de treinamento. E não houve efeito no programa de treinamento nas medidas de autoconceito de competência cognitiva e capacidade de autoaprendizagem. Assim, futuras pesquisas poderiam examinar mais detalhadamente este tipo de treinamento não apenas sobre a

motivação e qualidade de vida, mas sobre as atividades instrumentais de vida diária. Tal estudo poderia mostrar se o treinamento com ábaco e outras atividades cognitivamente estimulantes contribuíram efetivamente para a melhoria da qualidade de vida e manutenção das atividades instrumentais de vida diária de idosos.

Diferentes atividades cognitivamente estimulantes também têm se mostrado eficazes para melhorar o desempenho cognitivo de idosos: sudoku (GRABBE, 2011), oficina de escrita (DE MEDEIROS et al., 2007), treinamento de memória (LACHMAN et al., 2006; CARRETTI, BORELLA e DE BENI, 2007; FAIRCHILD e SCOGIN, 2010), treinamento cerebral computadorizado (BALL et al., 2002; MAHNCKE et al., 2006; SMITH, G. E. et al., 2009), jogos de vídeo games (BASAK et al., 2008; ANGUERA et al., 2013; TORIL, REALES e BALLESTEROS, 2014), entre outros. O estudo de Shah e colegas (2014) mostrou que a associação de atividades físicas e treinamento cognitivo computadorizado, melhorou a memória verbal e aumentou a atividade cerebral de idosos (SHAH et al., 2014).

O estudo sobre o programa de treinamento baseado em ábaco e outras atividades cognitivamente estimulantes é importante porque mostra uma estratégia não farmacológica para lidar com o declínio cognitivo da aprendizagem verbal e memória associado ao envelhecimento. Uma possível reação adversa desta prática pode ser fadiga ou cansaço, dependendo da quantidade de tempo de atividade.

A literatura mostra que idosos com comprometimento cognitivo leve (CCL) podem desenvolver demência (PETERSEN et al., 2010) e o CCL é um fator de risco para a doença de Alzheimer (GRADY, 2012). Assim, esforços devem ser feitos objetivando evitar ou adiar ao máximo qualquer declínio cognitivo.

Nosso estudo baseado em ábaco e outras atividades cognitivamente estimulantes têm várias limitações. Não foi um estudo randomizado. O grupo controle não realizou apenas atividades exclusivamente cognitivas, como fez o grupo intervenção. Além disso, os participantes do grupo controle fizeram várias atividades diferentes: Espanhol, Coral, Dança de Salão, Dança do

Ventre e Coral e Espanhol – ambas as atividades. Uma outra limitação desse estudo foi o número de participantes (trinta e nove do grupo controle e quarenta e sete do grupo intervenção) e também de um única cidade - São José dos Campos - SP. Uma perspectiva futura para o estudo do uso de ábaco e de outras atividades cognitivamente estimulantes pode ser aumentar o nº de idosos participantes e como o método está presente em vários Estados brasileiros, utilizar participantes de outras cidades. O método também pode ser testado em uma amostra com idosos com CCL, buscando identificar os efeitos cognitivos.

4 CONCLUSÃO

A administração oral de D-serina pode prevenir o declínio cognitivo associado à memória espacial, aprendizagem e resolução de problema em idosos. A prática de ábaco e de outras atividades cognitivamente estimulantes pode prevenir o declínio cognitivo associado à aprendizagem verbal e memória em idosos. Ambas as estratégias podem ser indicadas como viáveis para prevenir o declínio cognitivo de idosos de acordo com os resultados.

5 REFERÊNCIAS

ABELES, R. P.; GIFT, H. C.; ORY, M. C. **Aging and quality of life**. New York: 1994.

ADAGE, T. et al. In vitro and in vivo pharmacological profile of AS057278, a selective d-amino acid oxidase inhibitor with potential anti-psychotic properties. **Eur.Neuropsychopharmacol.**, v. 18, n. 3, p. 200-214, 2008.

AGÜERO-TORRES, H. et al. The impact of somatic and cognitive disorders on the functional status of the elderly. **J Clin Epidemiol**, v. 55, n. 10, p. 1007-12, Oct 2002. ISSN 0895-4356.

ANDERSON, N. D.; CRAIK, F. I.; NAVEH-BENJAMIN, M. The attentional demands of encoding and retrieval in younger and older adults: 1. Evidence from divided attention costs. **Psychol Aging**, v. 13, n. 3, p. 405-23, Sep 1998. ISSN 0882-7974.

ANDO, S.; OHASHI, Y. Longitudinal study on age-related changes of working and reference memory in the rat. **Neurosci Lett**, v. 128, n. 1, p. 17-20, Jul 1991. ISSN 0304-3940.

ANGUERA, J. A. et al. Video game training enhances cognitive control in older adults. **Nature**, v. 501, n. 7465, p. 97-101, Sep 2013. ISSN 1476-4687.

ARAKI, T. et al. Different age-related changes in NMDA and glycine receptors in the rat brain. **Environ.Toxicol.Pharmacol.**, v. 1, n. 2, p. 103-107, 1996.

ARGIMON, I.; STEIN, L. **Habilidades cognitivas em indivíduos muito idosos: um estudo longitudinal**. Cadernos de Saúde Pública. Rio de Janeiro. 21: 64-72 p. Fev. 2005.

ARGIMON, I. et al. **O impacto de atividades de lazer no desenvolvimento cognitivo de idosos**. Revista Brasileira de Ciências do Envelhecimento Humano. Passo Fundo. v. 1, n. 1: 38-47 p. Jan./jun. 2004.

BADO, P. et al. Effects of low-dose D-serine on recognition and working memory in mice. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 218, n. 3, p. 461-470, 2011.

BAILEY, J. E. et al. D-Cycloserine and performance under different states of anxiety in healthy volunteers. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 193, n. 4, p. 579-585, 2007.

BALL, K. et al. Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial. **JAMA**, v. 288, n. 18, p. 2271-81, Nov 2002. ISSN 0098-7484.

_____. Cognitive training decreases motor vehicle collision involvement of older drivers. **J Am Geriatr Soc**, v. 58, n. 11, p. 2107-13, Nov 2010. ISSN 1532-5415.

BALTES, P. B.; BALTES, M. M. **Successful aging: Perspectives from the behavioral sciences**. Cambridge, U.K.: 1990.

- BARENSE, M. D.; FOX, M. T.; BAXTER, M. G. Aged rats are impaired on an attentional set-shifting task sensitive to medial frontal cortex damage in young rats. **Learn Mem**, v. 9, n. 4, p. 191-201, 2002 Jul-Aug 2002. ISSN 1072-0502.
- BASAK, C. et al. Can training in a real-time strategy video game attenuate cognitive decline in older adults? In: (Ed.). **Psychol Aging**. United States: all rights reserved., v.23, 2008. p.765-77.
- BAXTER, M. G. et al. Selective immunotoxic lesions of basal forebrain cholinergic cells: effects on learning and memory in rats. **Behav.Neurosci.**, v. 109, n. 4, p. 714-722, 1995.
- BENDIKOV, I. et al. A CSF and postmortem brain study of D-serine metabolic parameters in schizophrenia. **Schizophr.Res.**, v. 90, n. 1-3, p. 41-51, 2007.
- BILLARD, J. M.; ROUAUD, E. Deficit of NMDA receptor activation in CA1 hippocampal area of aged rats is rescued by D-cycloserine. **Eur.J Neurosci.**, v. 25, n. 8, p. 2260-2268, 2007.
- BIZON, J. L. et al. Characterizing cognitive aging of working memory and executive function in animal models. **Front Aging Neurosci**, v. 4, p. 19, 2012. ISSN 1663-4365.
- BONTEMPO, A.; PANZA, K. E.; BLOCH, M. H. D-cycloserine augmentation of behavioral therapy for the treatment of anxiety disorders: a meta-analysis. **J Clin.Psychiatry**, v. 73, n. 4, p. 533-537, 2012.
- BRINK, J. M.; MCDOWD, J. M. Aging and selective attention: an issue of complexity or multiple mechanisms? **J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci**, v. 54, n. 1, p. P30-3, Jan 1999. ISSN 1079-5014.
- BUCHANAN, R. W. et al. The Cognitive and Negative Symptoms in Schizophrenia Trial (CONSIST): the efficacy of glutamatergic agents for negative symptoms and cognitive impairments. **Am.J Psychiatry**, v. 164, n. 10, p. 1593-1602, 2007.
- BURGDORF, J. et al. The N-methyl-D-aspartate receptor modulator GLYX-13 enhances learning and memory, in young adult and learning impaired aging rats. **Neurobiol.Aging**, v. 32, n. 4, p. 698-706, 2011.
- BURKE, D. M.; MACKAY, D. G. Memory, language and ageing. **Phil.Trans.R.Soc.Lond.B**, v. 352, p. 1845-1856, 1997.
- CALCIA, M. A. et al. Plasma levels of D-serine in Brazilian individuals with schizophrenia. **Schizophr.Res.**, v. 142, n. 1-3, p. 83-87, 2012.
- CALERO, M. D.; NAVARRO, E. Cognitive plasticity as a modulating variable on the effects of memory training in elderly persons. **Arch Clin Neuropsychol**, v. 22, n. 1, p. 63-72, Jan 2007. ISSN 0887-6177.
- CAMP-BRUNO, J. A.; Herting, R. L. Cognitive effects of milacemide and methylphenidate in healthy young adults. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 115, n. 1-2, p. 46-52, 1994.

- CARRETTI, B.; BORELLA, E.; DE BENI, R. Does strategic memory training improve the working memory performance of younger and older adults? **Exp Psychol**, v. 54, n. 4, p. 311-20, 2007.
- CARSTENSEN, L. L., FUNG, H. F. & CHARLES, S. T. Socioemotional selectivity theory and the regulation of emotion in the second half of life **Motiv. Emot.** 27: 103–123 p. 2003.
- CARSTENSEN, L. L. et al. Emotional experience improves with age: evidence based on over 10 years of experience sampling. **Psychol.Aging**, v. 26, n. 1, p. 21-33, 2011.
- CHASSEIGNE, G.; Mullet, E.; Stewart, T. R. Aging and multiple cue probability learning: the case of inverse relationships. **Acta Psychol (Amst)**, v. 97, n. 3, p. 235-52, Dec 1997. ISSN 0001-6918.
- CHOUINARD, M. L.; GAITAN, D.; WOOD, P. L. Presence of the N-methyl-D-aspartate-associated glycine receptor agonist, D-serine, in human temporal cortex: comparison of normal, Parkinson, and Alzheimer tissues. **J Neurochem**, v. 61, n. 4, p. 1561-4, Oct 1993. ISSN 0022-3042.
- CLARK, L. J. et al. Longitudinal verbal fluency in normal aging, preclinical, and prevalent Alzheimer's disease. **Am.J Alzheimers.Dis.Other Demen.**, v. 24, n. 6, p. 461-468, 2009.
- COHN, N. B.; DUSTMAN, R. E.; BRADFORD, D. C. Age-related decrements in Stroop Color Test performance. **J Clin Psychol**, v. 40, n. 5, p. 1244-50, Sep 1984. ISSN 0021-9762.
- COMMODARI, E.; GUARNERA, M. Attention and aging. **Aging Clin Exp Res**, v. 20, n. 6, p. 578-84, Dec 2008. ISSN 1594-0667.
- CONNELLY, S. L.; HASHER, L.; ZACKS, R. T. Age and reading: the impact of distraction. **Psychol Aging**, v. 6, n. 4, p. 533-41, Dec 1991. ISSN 0882-7974.
- CRAIK, F. I. M. B., E. A. **Age-related changes in memory and learning**. Amsterdam: IOS Press, 1992. 79–92.
- CUNNINGHAM, M. D.; FERKANY, J. W.; ENNA, S. J. Excitatory amino acid receptors: a gallery of new targets for pharmacological intervention. **Life Sci**, v. 54, n. 3, p. 135-48, 1994. ISSN 0024-3205.
- CUPERTINO, A. P. F. B.; ROSA, F. H. M.; RIBEIRO, P. C. C. Definição de Envelhecimento Saudável na Perspectiva de Indivíduos Idosos. **Psicologia: Reflexão e Crítica.**, v. 20(1), p. 81-86, 2007.
- CUTLER, N. R. et al. Evaluation of multiple doses of milacemide in the treatment of senile dementia of the Alzheimer's type. **J Geriatr.Psychiatry Neurol.**, v. 6, n. 2, p. 115-119, 1993.
- DE MEDEIROS, K. et al. The impact of autobiographic writing on memory performance in older adults: a preliminary investigation. In: (Ed.). **Am J Geriatr Psychiatry**. United States, v.15, 2007. p.257-61.

- DYSKEN, M. W. et al. Milacemide: a placebo-controlled study in senile dementia of the Alzheimer type. **J Am.Geriatr.Soc.**, v. 40, n. 5, p. 503-506, 1992.
- ENGVIG, A. et al. Effects of memory training on cortical thickness in the elderly. **Neuroimage**, v. 52, n. 4, p. 1667-76, Oct 2010. ISSN 1095-9572.
- FAIRCHILD, J. K.; SCOGIN, F. R. Training to Enhance Adult Memory (TEAM): an investigation of the effectiveness of a memory training program with older adults. In: (Ed.). **Aging Ment Health**. England, v.14, 2010. p.364-73.
- FAUBERT, J. Visual perception and aging. **Can.J.Exp.Psychol.**, v. 56, n. 3, p. 164-176, 2002.
- FERRARIS, D. et al. Synthesis and biological evaluation of D-amino acid oxidase inhibitors. **J Med.Chem.**, v. 51, n. 12, p. 3357-3359, 2008.
- FILE, S. E.; FLUCK, E.; FERNANDES, C. Beneficial effects of glycine (bioglycin) on memory and attention in young and middle-aged adults. **J Clin.Psychopharmacol.**, v. 19, n. 6, p. 506-512, 1999.
- FINKEL, D. et al. The role of occupational complexity in trajectories of cognitive aging before and after retirement. **Psychol Aging**, v. 24, n. 3, p. 563-73, Sep 2009. ISSN 0882-7974.
- FLORESCO, S. B.; JENTSCH, J. D. Pharmacological enhancement of memory and executive functioning in laboratory animals. **Neuropsychopharmacology**, v. 36, n. 1, p. 227-50, Jan 2011. ISSN 1740-634X.
- FOSSAT, P. et al. Glial D-serine gates NMDA receptors at excitatory synapses in prefrontal cortex. **Cereb.Cortex**, v. 22, n. 3, p. 595-606, 2012.
- FRICK, K. M. et al. Age-related spatial reference and working memory deficits assessed in the water maze. **Neurobiol Aging**, v. 16, n. 2, p. 149-60, 1995 Mar-Apr 1995. ISSN 0197-4580.
- GARFEIN, A. J.; HERZOG, A. R. Robust aging among the young-old, old-old, and oldest-old. **J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci**, v. 50, n. 2, p. S77-87, Mar 1995. ISSN 1079-5014.
- GASIC, G. P.; HOLMANN, M. Molecular neurobiology of glutamate receptors. **Annu Rev Physiol**, v. 54, p. 507-36, 1992. ISSN 0066-4278.
- GILL, S. S. et al. Potential target sites in peripheral tissues for excitatory neurotransmission and excitotoxicity. **Toxicol Pathol**, v. 28, n. 2, p. 277-84, 2000 Mar-Apr 2000. ISSN 0192-6233.
- GILLI, T. M. et al. Impairments in physical performance and cognitive status as predisposing factors for functional dependence among nondisabled older persons. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 51, n. 6, p. M283-8, Nov 1996. ISSN 1079-5006.

GOFF, D. C. et al. A six-month, placebo-controlled trial of D-cycloserine co-administered with conventional antipsychotics in schizophrenia patients. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 179, n. 1, p. 144-150, 2005.

GRABBE, J. W. Sudoku and Working Memory Performance for Older Adults. **Activities, Adaptation & Aging**, v. 35, n. 3, p. 241-254, 2011/07/01 2011. ISSN 0192-4788.

GRADY, C. The cognitive neuroscience of ageing. **Nat.Rev.Neurosci.**, v. 13, n. 7, p. 491-505, 2012.

GROSSMANN, I. et al. Reasoning about social conflicts improves into old age. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 107, n. 16, p. 7246-50, Apr 2010. ISSN 1091-6490.

GUASTELLA, A. J. et al. A randomized controlled trial of the effect of D-cycloserine on exposure therapy for spider fear. **J Psychiatr.Res.**, v. 41, n. 6, p. 466-471, 2007.

GUSTAFSON, E. C. et al. Endogenous D-serine contributes to NMDA-receptor-mediated light-evoked responses in the vertebrate retina. **J Neurophysiol.**, v. 98, n. 1, p. 122-130, 2007.

HABEKOST, T. et al. Visual processing speed in old age. **Scand J Psychol**, v. 54, n. 2, p. 89-94, Apr 2013. ISSN 1467-9450.

HABERNY, K. A. et al. Ontogeny of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor system and susceptibility to neurotoxicity. **Toxicol.Sci.**, v. 68, n. 1, p. 9-17, 2002.

HARADA, K. et al. A novel glycine transporter-1 (GlyT1) inhibitor, ASP2535 (4-[3-isopropyl-5-(6-phenyl-3-pyridyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-2,1,3-benzoxadiazol e), improves cognition in animal models of cognitive impairment in schizophrenia and Alzheimer's disease. **Eur.J Pharmacol.**, v. 685, n. 1-3, p. 59-69, 2012.

HARIPRASAD, V. R. et al. Randomized clinical trial of yoga-based intervention in residents from elderly homes: Effects on cognitive function. In: (Ed.). **Indian J Psychiatry**. India, v.55, 2013. p.S357-63.

_____. Yoga increases the volume of the hippocampus in elderly subjects. In: (Ed.). **Indian J Psychiatry**. India, v.55, 2013. p.S394-6.

HASHIMOTO, A. et al. The presence of free D-serine in rat brain. **FEBS Lett.**, v. 296, n. 1, p. 33-36, 1992.

_____. Endogenous D-serine in rat brain: N-methyl-D-aspartate receptor-related distribution and aging. **J Neurochem**, v. 60, n. 2, p. 783-6, Feb 1993. ISSN 0022-3042.

_____. 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. **J Chromatogr.**, v. 582, n. 1-2, p. 41-48, 1992.

HASHIMOTO, A.; OKA, T.; NISHIKAWA, T. Extracellular concentration of endogenous free D-serine in the rat brain as revealed by in vivo microdialysis. **Neuroscience**, v. 66, n. 3, p. 635-43, Jun 1995. ISSN 0306-4522.

HASHIMOTO, K. et al. Reduced D-serine to total serine ratio in the cerebrospinal fluid of drug naive schizophrenic patients. **Prog.Neuropsychopharmacol.Biol.Psychiatry**, v. 29, n. 5, p. 767-769, 2005.

_____. Co-administration of a D-amino acid oxidase inhibitor potentiates the efficacy of D-serine in attenuating prepulse inhibition deficits after administration of dizocilpine. **Biol.Psychiatry**, v. 65, n. 12, p. 1103-1106, 2009.

_____. Decreased serum levels of D-serine in patients with schizophrenia: evidence in support of the N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. **Arch.Gen.Psychiatry**, v. 60, n. 6, p. 572-576, 2003.

HAXAIRE, C. et al. Reversal of age-related oxidative stress prevents hippocampal synaptic plasticity deficits by protecting D-serine-dependent NMDA receptor activation. **Aging Cell**, v. 11, n. 2, p. 336-344, 2012.

HAZZARD, W. R. Weight control and exercise. Cardinal features of successful preventive gerontology. **JAMA**, v. 274, n. 24, p. 1964-5, Dec 1995. ISSN 0098-7484.

HENNEBERGER, C. et al. Long-term potentiation depends on release of D-serine from astrocytes. **Nature**, v. 463, n. 7278, p. 232-236, 2010.

HERESCO-LEVY, U. et al. High-dose glycine added to olanzapine and risperidone for the treatment of schizophrenia. **Biol.Psychiatry**, v. 55, n. 2, p. 165-171, 2004.

_____. D-serine efficacy as add-on pharmacotherapy to risperidone and olanzapine for treatment-refractory schizophrenia. **Biol.Psychiatry**, v. 57, n. 6, p. 577-585, 2005.

_____. Efficacy of high-dose glycine in the treatment of enduring negative symptoms of schizophrenia. **Arch.Gen.Psychiatry**, v. 56, n. 1, p. 29-36, 1999.

HSU, H. C.; JONES, B. L. Multiple trajectories of successful aging of older and younger cohorts. **Gerontologist**, v. 52, n. 6, p. 843-56, Dec 2012. ISSN 1758-5341.

IBGE. **Projeção da população do Brasil por sexo e idade - 1980-2050.**: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2013.

_____. **Tábuas Completas de Mortalidade 2013**: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística 2014.

JAVITT, D. C. et al. Adjunctive high-dose glycine in the treatment of schizophrenia. **Int.J Neuropsychopharmacol.**, v. 4, n. 4, p. 385-391, 2001.

JEKEL, K. et al. Mild cognitive impairment and deficits in instrumental activities of daily living: a systematic review. **Alzheimers Res Ther**, v. 7, n. 1, p. 17, 2015. ISSN 1758-9193.

JUNJAUD, G. et al. Age-related effects of the neuromodulator D-serine on neurotransmission and synaptic potentiation in the CA1 hippocampal area of the rat. **J Neurochem.**, v. 98, n. 4, p. 1159-1166, 2006.

KANTROWITZ, J. T. et al. High dose D-serine in the treatment of schizophrenia. **Schizophr.Res.**, v. 121, n. 1-3, p. 125-130, 2010.

KARASAWA, J.; HASHIMOTO, K.; CHAKI, S. D-Serine and a glycine transporter inhibitor improve MK-801-induced cognitive deficits in a novel object recognition test in rats. **Behav.Brain Res.**, v. 186, n. 1, p. 78-83, 2008.

KASAI, Y. et al. Transport systems of serine at the brain barriers and in brain parenchymal cells. **J Neurochem.**, v. 118, n. 2, p. 304-313, 2011.

KATZ, S. et al. Progress in development of the index of ADL. **Gerontologist**, v. 10, n. 1, p. 20-30, 1970. ISSN 0016-9013.

KATZ, S. et al. STUDIES OF ILLNESS IN THE AGED. THE INDEX OF ADL: A STANDARDIZED MEASURE OF BIOLOGICAL AND PSYCHOSOCIAL FUNCTION. **JAMA**, v. 185, p. 914-9, Sep 1963. ISSN 0098-7484.

KEMPER, S.; MARQUIS, J.; THOMPSON, M. Longitudinal change in language production: effects of aging and dementia on grammatical complexity and propositional content. **Psychol.Aging**, v. 16, n. 4, p. 600-614, 2001.

KENNEDY, A. P. et al. A controlled trial of the adjunct use of D-cycloserine to facilitate cognitive behavioral therapy outcomes in a cocaine-dependent population. **Addict.Behav.**, v. 37, n. 8, p. 900-907, 2012.

KIRASIC, K. C. The effects of age and environmental familiarity on adults' spatial problem-solving performance: evidence of a hometown advantage. **Exp Aging Res**, v. 15, n. 3-4, p. 181-7, 1989 Autumn-Winter 1989. ISSN 0361-073X.

KIRKPATRICK, B. et al. Is schizophrenia a syndrome of accelerated aging? **Schizophr.Bull.**, v. 34, n. 6, p. 1024-1032, 2008.

KLECKNER, N. W.; DINGLEDINE, R. Requirement for glycine in activation of NMDA-receptors expressed in *Xenopus* oocytes. **Science**, v. 241, n. 4867, p. 835-837, 1988.

KOCHLAMAZASHVILI, G. et al. Restoration of synaptic plasticity and learning in young and aged NCAM-deficient mice by enhancing neurotransmission mediated by GluN2A-containing NMDA receptors. **J Neurosci.**, v. 32, n. 7, p. 2263-2275, 2012.

KUMASHIRO, S.; HASHIMOTO, A.; NISHIKAWA, T. Free D-serine in post-mortem brains and spinal cords of individuals with and without neuropsychiatric diseases. **Brain Res**, v. 681, n. 1-2, p. 117-25, May 1995. ISSN 0006-8993.

KURIYAMA, K. et al. Effect of D-cycloserine and valproic acid on the extinction of reinstated fear-conditioned responses and habituation of fear conditioning in healthy humans: a randomized controlled trial. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 218, n. 3, p. 589-597, 2011.

KUSHNER, M. G. et al. D-cycloserine augmented exposure therapy for obsessive-compulsive disorder. **Biol.Psychiatry**, v. 62, n. 8, p. 835-838, 2007.

LAAKE, K.; OEKSENGAARD, A. R. D-cycloserine for Alzheimer's disease. **Cochrane.Database.Syst.Rev.**, n. 2, p. CD003153, 2002.

LACHMAN, M. E. et al. The effects of strength training on memory in older adults. **J Aging Phys Act**, v. 14, n. 1, p. 59-73, Jan 2006.

LAMBRECHT, L.; KREIFELTS, B.; WILDGRUBER, D. Age-related decrease in recognition of emotional facial and prosodic expressions. **Emotion.**, v. 12, n. 3, p. 529-539, 2012.

LANE, H. Y. et al. Sarcosine or D-serine add-on treatment for acute exacerbation of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Arch.Gen.Psychiatry**, v. 62, n. 11, p. 1196-1204, 2005.

_____. Glycine transporter I inhibitor, N-methylglycine (sarcosine), added to clozapine for the treatment of schizophrenia. **Biol.Psychiatry**, v. 60, n. 6, p. 645-649, 2006.

LAUTENSCHLAGER, N. T.; ANSTEY, K. J.; KURZ, A. F. Non-pharmacological strategies to delay cognitive decline. **Maturitas**, v. 79, n. 2, p. 170-3, Oct 2014. ISSN 1873-4111.

LAVER, G. D. Adult aging effects on semantic and episodic priming in word recognition. **Psychol Aging**, v. 24, n. 1, p. 28-39, Mar 2009. ISSN 0882-7974.

LAWTON, M. P.; Brody, E. M. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. **Gerontologist**, v. 9, n. 3, p. 179-86, 1969. ISSN 0016-9013.

LEIST, A. K. et al. Time away from work predicts later cognitive function: differences by activity during leave. **Ann Epidemiol**, v. 23, n. 8, p. 455-62, Aug 2013. ISSN 1873-2585.

LEVIN, R. et al. Behavioral and cognitive effects of the N-methyl-d-aspartate receptor co-agonist d-serine in healthy humans: Initial findings. **J Psychiatr.Res.**, v. 61, p. 188-195, 2015.

LIU, P.; SMITH, P. F.; DARLINGTON, C. L. Glutamate receptor subunits expression in memory-associated brain structures: regional variations and effects of aging. **Synapse**, v. 62, n. 11, p. 834-841, 2008.

MACKAY, D. G.; ABRAMS, L. Age-linked declines in retrieving orthographic knowledge: empirical, practical, and theoretical implications. **Psychol.Aging**, v. 13, n. 4, p. 647-662, 1998.

MAGNUSSON, K. R.; BRIM, B. L.; DAS, S. R. Selective Vulnerabilities of N-methyl-D-aspartate (NMDA) Receptors During Brain Aging. **Front Aging Neurosci.**, v. 2, p. 11, 2010.

MAHNCKE, H. W.; BRONSTONE, A.; MERZENICH, M. M. Brain plasticity and functional losses in the aged: scientific bases for a novel intervention. **Prog.Brain Res.**, v. 157, p. 81-109, 2006.

MAMMARELLA, N.; FAIRFIELD, B.; CORNOLDI, C. Does music enhance cognitive performance in healthy older adults? The Vivaldi effect. In: (Ed.). **Aging Clin Exp Res.** Italy, v.19, 2007. p.394-9.

MARQUIE, J. C. et al. Higher mental stimulation at work is associated with improved cognitive functioning in both young and older workers. In: (Ed.). **Ergonomics.** England, v.53, 2010. p.1287-301.

MASEDA, A. et al. Efficacy of a computerized cognitive training application for older adults with and without memory impairments. **Aging Clin Exp Res**, v. 25, n. 4, p. 411-9, Aug 2013.

MATHEWSON, K. J. et al. Aging and electrocortical response to error feedback during a spatial learning task. **Psychophysiology**, v. 45, n. 6, p. 936-48, Nov 2008. ISSN 0048-5772.

MATÍAS-GUIU, J. A.; PÉREZ-MARTÍNEZ, D. A.; MATÍAS-GUIU, J. A pilot study of a new method of cognitive stimulation using abacus arithmetic in healthy and cognitively impaired elderly subjects. **Neurología**, Mar 31 2015.

MCGUIRE, L. C.; FORD, E. S.; AJANI, U. A. Cognitive functioning as a predictor of functional disability in later life. **Am J Geriatr Psychiatry**, v. 14, n. 1, p. 36-42, Jan 2006. ISSN 1064-7481.

MIZOGUCHI, K. et al. Age-related spatial working memory impairment is caused by prefrontal cortical dopaminergic dysfunction in rats. **Neuroscience**, v. 162, n. 4, p. 1192-201, Sep 2009. ISSN 1873-7544.

MOTHET, J. P. et al. D-serine is an endogenous ligand for the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor. **Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A**, v. 97, n. 9, p. 4926-4931, 2000.

_____. A critical role for the glial-derived neuromodulator D-serine in the age-related deficits of cellular mechanisms of learning and memory. **Aging Cell**, v. 5, n. 3, p. 267-274, 2006.

MUIR, J. L.; FISCHER, W.; BJÖRKLUND, A. Decline in visual attention and spatial memory in aged rats. **Neurobiol Aging**, v. 20, n. 6, p. 605-15, 1999 Nov-Dec 1999. ISSN 0197-4580.

MURPHY, M.; O'SULLIVAN, K.; KELLEHER, K. G. Daily crosswords improve verbal fluency: a brief intervention study. **Int J Geriatr Psychiatry**, v. 29, n. 9, p. 915-9, Sep 2014.

NAGATA, Y. Involvement of D-amino acid oxidase in elimination of D-serine in mouse brain. **Experientia**, v. 48, n. 8, p. 753-5, Aug 1992. ISSN 0014-4754.

NAGATA, Y.; HORIIKE, K.; MAEDA, T. Distribution of free D-serine in vertebrate brains. **Brain Res**, v. 634, n. 2, p. 291-5, Jan 1994. ISSN 0006-8993.

NAGATA, Y. et al. Free D-serine concentration in normal and Alzheimer human brain. **Brain Res Bull**, v. 38, n. 2, p. 181-3, 1995. ISSN 0361-9230.

NAVE, A. M.; TOLIN, D. F.; STEVENS, M. C. Exposure therapy, D-cycloserine, and functional magnetic resonance imaging in patients with snake phobia: a randomized pilot study. **J Clin.Psychiatry**, v. 73, n. 9, p. 1179-1186, 2012.

NESIC, J. et al. A role for glutamate in subjective response to smoking and its action on inhibitory control. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 216, n. 1, p. 29-42, 2011.

NETTELBECK, T.; Burns, N. R. Processing speed, working memory and reasoning ability from childhood to old age. **Personality and Individual Differences**, v. 48, n. 4, p. 379-384, 2010.

NEWCOMER, J. W.; FARBER, N. B.; OLNEY, J. W. NMDA receptor function, memory, and brain aging. **Dialogues.Clin.Neurosci.**, v. 2, n. 3, p. 219-232, 2000.

NOICE, H.; NOICE, T.; STAINES, G. A short-term intervention to enhance cognitive and affective functioning in older adults. **J Aging Health**, v. 16, n. 4, p. 562-585, 2004.

NOMBELA, C. et al. Cognitive rehabilitation in Parkinson's disease: evidence from neuroimaging. **Front Neurol**, v. 2, p. 82, 2011. ISSN 1664-2295.

NORRIS, C. M.; KOROL, D. L.; FOSTER, T. C. Increased susceptibility to induction of long-term depression and long-term potentiation reversal during aging. **J Neurosci.**, v. 16, n. 17, p. 5382-5392, 1996.

NUNES, E. A. et al. D-serine and schizophrenia: an update. **Expert.Rev.Neurother.**, v. 12, n. 7, p. 801-812, 2012.

OMS. **Envelhecimento ativo: uma política de saúde**. Ed. da Opas. Brasília: 2005.

OSUMI, Y. et al. Downregulation of N-methyl-D-aspartate receptor zeta1 subunit (GluN1) gene in inferior colliculus with aging. **Brain Res.**, v. 1454, p. 23-32, 2012.

PALMER, C. et al. The cognitive effects of modulating the glycine site of the NMDA receptor with high-dose glycine in healthy controls. **Hum.Psychopharmacol.**, v. 23, n. 2, p. 151-159, 2008.

PANATIER, A. et al. Glia-derived D-serine controls NMDA receptor activity and synaptic memory. **Cell**, v. 125, n. 4, p. 775-784, 2006.

PAPOUIN, T. et al. Synaptic and extrasynaptic NMDA receptors are gated by different endogenous coagonists. **Cell**, v. 150, n. 3, p. 633-646, 2012.

PERNOT, P. et al. d-Serine diffusion through the blood-brain barrier: effect on d-serine compartmentalization and storage. **Neurochem.Int.**, v. 60, n. 8, p. 837-845, 2012.

PETERSEN, R. C. et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): clinical characterization. **Neurology**, v. 74, n. 3, p. 201-9, Jan 2010. ISSN 1526-632X.

_____. Current concepts in mild cognitive impairment. **Arch Neurol**, v. 58, n. 12, p. 1985-92, Dec 2001. ISSN 0003-9942.

_____. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. **Arch Neurol**, v. 56, n. 3, p. 303-8, Mar 1999. ISSN 0003-9942.

PIETRZAK, R. H.; Cohen, H.; Snyder, P. J. Spatial learning efficiency and error monitoring in normal aging: an investigation using a novel hidden maze learning test. **Arch Clin Neuropsychol**, v. 22, n. 2, p. 235-45, Feb 2007. ISSN 0887-6177.

POTIER, B. et al. Contribution of the d-Serine-Dependent Pathway to the Cellular Mechanisms Underlying Cognitive Aging. **Front Aging Neurosci.**, v. 2, p. 1, 2010.

RAJI, M. A. et al. Cognitive status and incident disability in older Mexican Americans: findings from the Hispanic established population for the epidemiological study of the elderly. **Ethn Dis**, v. 14, n. 1, p. 26-31, 2004. ISSN 1049-510X.

RAMOS, B. P. et al. Dysregulation of protein kinase a signaling in the aged prefrontal cortex: new strategy for treating age-related cognitive decline. **Neuron**, v. 40, n. 4, p. 835-45, Nov 2003. ISSN 0896-6273.

RESSLER, K. J. et al. Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy: use of D-cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear. **Arch.Gen.Psychiatry**, v. 61, n. 11, p. 1136-1144, 2004.

RONNLUND, M.; LOVDEN, M.; NILSSON, L. G. Adult age differences in Tower of Hanoi performance: Influence from demographic and cognitive variables. **Aging, Neuropsychology and Cognition**, v. 8, p. 269-283, 2001.

ROWE, J. W.; KAHN, R. L. Human aging: usual and successful. **Science**, v. 237, n. 4811, p. 143-9, Jul 1987. ISSN 0036-8075.

ROWE, J. W.; KAHN, R. L. Successful aging. **The Forum**, v. 37(4), p. 433-440, 1997.

SALTHOUSE, T. A. The processing-speed theory of adult age differences in cognition. **Psychol Rev.**, v. 103, n. 3, p. 403-428, 1996.

_____. What and When of Cognitive Aging. **Current Directions in Psychological Science**, v. 13, n. 4, p. 140-144, 2004.

- SALTHOUSE, T. A.; FRISTOE, N. Process analysis of adult age effects on a computer-administered trail making test. **Neuropsychology**, v. 9, p. 518-528, 1995.
- SATZ, P. Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: A formulation and review of evidence for threshold theory. **Neuropsychology**, v. Vol 7, n. (3), p. 273-295, 1993.
- SCHAIE, K. W. The Seattle Longitudinal Studies of Adult Intelligence. **Current Directions in Psychological Science**, v. 2, n. 6, p. 171-175, 1993.
- SCHOENBAUM, G. et al. Teaching old rats new tricks: age-related impairments in olfactory reversal learning. **Neurobiol Aging**, v. 23, n. 4, p. 555-64, 2002 Jul-Aug 2002. ISSN 0197-4580.
- SCHWARTZ, B. L. et al. The effects of milacemide on item and source memory. **Clin.Neuropharmacol.**, v. 15, n. 2, p. 114-119, 1992.
- _____. Glycine prodrug facilitates memory retrieval in humans. **Neurology**, v. 41, n. 9, p. 1341-1343, 1991.
- SEGOVIA, G. et al. Effects of an enriched environment on the release of dopamine in the prefrontal cortex produced by stress and on working memory during aging in the awake rat. **Behav Brain Res**, v. 187, n. 2, p. 304-11, Mar 2008. ISSN 0166-4328.
- _____. Glutamatergic neurotransmission in aging: a critical perspective. **Mech.Ageing Dev.**, v. 122, n. 1, p. 1-29, 2001.
- SHAH, T. et al. A combination of physical activity and computerized brain training improves verbal memory and increases cerebral glucose metabolism in the elderly. **Transl Psychiatry**, v. 4, p. e487, 2014. ISSN 2158-3188.
- SHIMAZAKI, T.; KAKU, A.; CHAKI, S. D-Serine and a glycine transporter-1 inhibitor enhance social memory in rats. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 209, n. 3, p. 263-270, 2010.
- SIEGMUND, A. et al. D-cycloserine does not improve but might slightly speed up the outcome of in-vivo exposure therapy in patients with severe agoraphobia and panic disorder in a randomized double blind clinical trial. **J Psychiatr.Res.**, v. 45, n. 8, p. 1042-1047, 2011.
- SMITH, G. E. et al. A cognitive training program based on principles of brain plasticity: results from the Improvement in Memory with Plasticity-based Adaptive Cognitive Training (IMPACT) study. **J Am.Geriatr.Soc.**, v. 57, n. 4, p. 594-603, 2009.
- SMITH, S. M. et al. The behavioral and neurochemical effects of a novel D-amino acid oxidase inhibitor compound 8 [4H-thieno [3,2-b]pyrrole-5-carboxylic acid] and D-serine. **J Pharmacol.Exp.Ther.**, v. 328, n. 3, p. 921-930, 2009.
- STERN, Y. Cognitive reserve. In: (Ed.). **Neuropsychologia**. England, v.47, 2009. p.2015-28.

STUCK, A. E. et al. Risk factors for functional status decline in community-living elderly people: a systematic literature review. **Soc Sci Med**, v. 48, n. 4, p. 445-69, Feb 1999. ISSN 0277-9536.

TEIXEIRA-LEITE, H.; MANHÃES, A. C. Association between functional alterations of senescence and senility and disorders of gait and balance. **Clinics (Sao Paulo)**, v. 67, n. 7, p. 719-29, Jul 2012. ISSN 1980-5322.

THOMPSON, L. T.; DISTERHOFT, J. F. Age- and dose-dependent facilitation of associative eyeblink conditioning by D-cycloserine in rabbits. **Behav. Neurosci.**, v. 111, n. 6, p. 1303-1312, 1997.

TORIL, P.; REALES, J. M.; BALLESTEROS, S. Video game training enhances cognition of older adults: a meta-analytic study. **Psychol Aging**, v. 29, n. 3, p. 706-716, 2014.

TSAI, G. et al. Glycine transporter I inhibitor, N-methylglycine (sarcosine), added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. **Biol. Psychiatry**, v. 55, n. 5, p. 452-456, 2004.

_____. D-serine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. **Biol. Psychiatry**, v. 44, n. 11, p. 1081-1089, 1998.

TSAI, G. E. et al. Improved cognition in Alzheimer's disease with short-term D-cycloserine treatment. **Am. J Psychiatry**, v. 156, n. 3, p. 467-469, 1999.

TURPIN, F. R. et al. Reduced serine racemase expression contributes to age-related deficits in hippocampal cognitive function. **Neurobiol. Aging**, v. 32, n. 8, p. 1495-1504, 2011.

VERBRUGGE, L. M.; JETTE, A. M. The disablement process. **Soc Sci Med**, v. 38, n. 1, p. 1-14, Jan 1994. ISSN 0277-9536.

VILLARES, J. C.; STAVALE, J. N. Age-related changes in the N-methyl-D-aspartate receptor binding sites within the human basal ganglia. **Exp. Neurol.**, v. 171, n. 2, p. 391-404, 2001.

WEST, R.; BAYLIS, G. C. Effects of increased response dominance and contextual disintegration on the Stroop interference effect in older adults. **Psychol Aging**, v. 13, n. 2, p. 206-17, Jun 1998. ISSN 0882-7974.

WHO. **Active ageing: a policy framework**. Geneva, Switzerland, 2002. Disponível em: < http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/who_nmh_nph_02.8.pdf >.

_____. **Dementia: a Public Health Priority**. Geneva, Switzerland, 2012.

_____. What is "active ageing"? , Geneva, Switzerland, 2015. Disponível em: < http://www.who.int/ageing/active_ageing/en/ >. Acesso em: 05/04/2015

WINBLAD, B. et al. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. **J Intern Med**, v. 256, n. 3, p. 240-6, Sep 2004. ISSN 0954-6820.

WOLOSKER, H.; BLACKSHAW, S.; SNYDER, S. H. Serine racemase: a glial enzyme synthesizing D-serine to regulate glutamate-N-methyl-D-aspartate neurotransmission. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 96, n. 23, p. 13409-14, Nov 1999. ISSN 0027-8424.

WOLOSKER, H. et al. Purification of serine racemase: biosynthesis of the neuromodulator D-serine. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 96, n. 2, p. 721-5, Jan 1999. ISSN 0027-8424.

YANG, S. et al. D-serine enhances impaired long-term potentiation in CA1 subfield of hippocampal slices from aged senescence-accelerated mouse prone/8. **Neurosci.Lett.**, v. 379, n. 1, p. 7-12, 2005.

YANG, Y. et al. Contribution of astrocytes to hippocampal long-term potentiation through release of D-serine. **Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A**, v. 100, n. 25, p. 15194-15199, 2003.

YEE, B. K. et al. Disruption of glycine transporter 1 restricted to forebrain neurons is associated with a procognitive and antipsychotic phenotypic profile. **J Neurosci.**, v. 26, n. 12, p. 3169-3181, 2006.

ZACKS, R. T., Hasher, L. & Li, K. Z. H. **The Handbook of Aging and Cognition**. Erlbaum. eds Craik, F. I. M. & Salthouse, T. A., 2000.

ZHANG, Z. et al. Bell-shaped D-serine actions on hippocampal long-term depression and spatial memory retrieval. **Cereb.Cortex**, v. 18, n. 10, p. 2391-2401, 2008.

6 ANEXOS

6.1 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do estudo da D-serina



Universidade Federal do Rio de Janeiro
Instituto de Ciências Biomédicas

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Projeto: Estudo do Efeito da D-serina na Memória de Trabalho.

Você está sendo convidado a participar como voluntário de um estudo que tem como objetivo estudar o efeito da ingestão do aminoácido D-serina sobre a memória. Leia atentamente a seguir em que consiste esta participação aqui proposta.

Pesquisas realizadas anteriormente observaram que a D-serina é encontrada naturalmente no organismo e outras substâncias com efeitos semelhantes à D-serina foram capazes de melhorar a memória em testes semelhantes aos que serão usados nessa pesquisa. Sendo assim, pretendemos avaliar se a tomada de D-serina pode induzir a uma melhora transitória da memória dos voluntários.

O uso de D-serina é seguro e desprovido de efeitos adversos, o que torna interessante estudarmos o seu efeito sobre a memória.

A pesquisa consistirá em três fases:

- Primeira fase: O voluntário será orientado sobre os procedimentos da pesquisa por um membro da pesquisa, será entrevistado e fará dois testes de inteligência.
- Segunda fase: O voluntário fornece informações sobre o estado de humor dele, ingere suco com ou sem D-Serina, aguarda noventa minutos, realiza teste computadorizado de atenção e memória, novamente fornece informações

sobre o estado de humor e completa a realização dos testes computadorizados de memória. Os testes durarão um total de 30 minutos, nos quais o voluntário deverá ficar sentado na frente da tela do computador. Depois, será coletado 1 ml de sangue de uma veia do braço do voluntário para ser medida a quantidade de D-serina existente no sangue do voluntário. A coleta de sangue pode trazer um desconforto mínimo relacionado ao furo com a agulha. O voluntário poderá optar por participar ou não desta coleta de sangue.

- Terceira fase: repetição da segunda fase. Quem ingeriu D-serina anteriormente, ingerirá placebo, e vice-versa. Os voluntários e os pesquisadores que aplicarem os testes não saberão qual o dia que o voluntário ingeriu D-serina e qual o dia que ingeriu placebo.

O uso humano da D-serina não causa quaisquer reações adversas, desconforto e riscos para o indivíduo. Voluntários de outras pesquisas já tomaram estas mesmas quantidades de D-serina por 06 semanas sem apresentarem nenhuma reação adversa.

Não existem métodos ou procedimentos alternativos nessa pesquisa, sendo o procedimento explicado anteriormente o único ao qual o voluntário será submetido.

O voluntário terá liberdade de sair da pesquisa em qualquer fase, caso precise; sendo que não haverá prejuízo algum a ele, caso queira fazê-lo. Haverá garantia de sigilo, por parte de todos aqueles que estarão envolvidos no processo de pesquisa, assegurando a privacidade de todos os voluntários. Não haverá despesas ao voluntário em qualquer etapa da pesquisa. Os dados obtidos não poderão ser usados para outros fins que não os previstos no protocolo. Em caso de dano pessoal causado diretamente pelos procedimentos da pesquisa, o voluntário terá direito a tratamento na instituição. O sangue coletado será utilizado somente para esta pesquisa. Este sangue será analisado quanto à quantidade de D-serina e em seguida descartado adequadamente.

Esclarecimento sobre qualquer tópico dessa pesquisa incluindo dúvidas nos procedimentos envolvidos deverá ser feito com os responsáveis pela pesquisa em questão:

Professor Dr. Rogério Arena Panizzutti (tel: 21-2562 6390; email: rogério@anato.ufrj.br).

Dr. Homero M. Teixeira Leite Jr. – Coordenador da Unidade Integrada de Prevenção, Hospital Adventista Silvestre (tel: 2537-7021 ou 98395948; email: homeroleite@globo.com)

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital

Universitário Clementino Fraga Filho/HUCFF/UFRJ - Sala 01D-46/1º andar;
telefone 2562-2480 – Email: cep@hucff.ufrj.br.

“Eu, _____, por meio deste documento, declaro ao Comitê de Ética em pesquisa que, estando em plena saúde mental, livre e esclarecido, li e aceitei todos os itens deste termo de consentimento, estando a par de que tal pesquisa científica incorpora os quatro referenciais básicos da bioética – autonomia, não maleficência, beneficência e justiça – referentes ao indivíduo e à coletividade; e estando ciente de todos os aspectos que envolvem essa pesquisa científica relativos à riscos, danos associados ou decorrentes desta, ausência de indenizações e ressarcimento.

Aceito, de forma voluntária a ser um dos indivíduos pesquisados, tanto individual como coletivamente”.

Nome do participante

_____ Data: __/__/____

Assinatura do participante

Rogério Arena Panizzutti / Homero M. Teixeira Leite Jr.

Nome do pesquisador

_____ Data: __/__/____

Assinatura do pesquisador

6.2 Entrevista

Pesquisa UFRJ

FORMULÁRIO DE ENTREVISTA

Data: ____/____/____ Avaliador: _____ Código: _____

Dados Pessoais

Nome: _____ Tel. contato: _____

Celular: _____ Email: _____

Gênero: () Masculino () Feminino Idade: _____

Peso: _____ Altura: _____

Anos de estudo: _____ Escolaridade: _____ Escolaridade pai: _____

Escolaridade mãe: _____

Faz atividades físicas? _____ Quais? _____

Com que frequência? _____

Sabe usar mouse de computador? () Sim () Não

Risco de quedas

Apresenta no mínimo duas quedas nos últimos seis meses? () Sim () Não

Funções Sensoriais

Prótese auditiva: () Sim () Não Zumbido () Sim () Não

Usa óculos: () Sim () Não

Problema visual (tipo e grau):

Doenças Neurológicas e Psiquiátricas

Lesão cerebral traumática () Sim () Não

Fato:

História em doenças Neurológicas ou psiquiátricas () Sim () Não

Qual(is): _____

Comorbidade:

Significativas deficiências de comunicação: () Sim () Não

Uso de Substâncias

Medicamentos em uso (dose e horário).

Fuma, bebe ou faz uso de outras substâncias químicas?

Lateralidade

Mão que utiliza para escrever: _____ Desenhar: _____ Para pegar um papel em cima da mesa: _____

Para escovar os dentes: _____ Para pegar um pote de vidro: _____

Instrumentos - pontuação

MNA: _____ Mini Mental: _____ Beta III: _____ WAIS: Vocabulário (bruto): _____

Vocab. (ponderado): _____

Raciocínio Matricial (bruto): _____ Rac. Matr. (ponder.): _____ QI estimado: _____

Observações

6.3 Teste de Yesavage Reduzido

Nome particip.: _____

Avaliador: _____ Código: _____

Teste de Yesavage Reduzido

1	Você está basicamente satisfeito(a) com a vida?	Sim () Não ()
2	Você abandonou muitas atividades de interesse?	Sim () Não ()
3	Você sente que sua vida é vazia?	Sim () Não ()
4	Você sente-se entediado com frequência?	Sim () Não ()
5	Você está geralmente de bom humor?	Sim () Não ()
6	Você tem medo de que algo mau irá lhe acontecer?	Sim () Não ()
7	Você sente-se feliz a maior parte do tempo?	Sim () Não ()
8	Você sente-se indefeso com frequência?	Sim () Não ()
9	Você prefere ficar em casa a sair em busca de novas experiências?	Sim () Não ()
10	Você acha que tem a memória pior que a média?	Sim () Não ()
11	Você acha que é maravilhoso estar vivo agora?	Sim () Não ()
12	É difícil pra você iniciar novos projetos?	Sim () Não ()
13	Você sente-se cheio de energia?	Sim () Não ()
14	Você sente que não há esperança pra sua situação?	Sim () Não ()
15	Você acha que a maioria das pessoas está melhor que você?	Sim () Não ()

0-5 Normal / 6-10 Depressão Leve / 11 em diante Depressão estabelecida

Total: ____/15

6.4

Mini-Exame do Estado Mental (Folstein, Bertolucci)

Nome: _____ Escolaridade: _____

ORIENTAÇÃO (10 pontos)

- Em que ano estamos (1 ponto)----- ()
- Em que semestre estamos (1 ponto)----- ()
- Em que mês estamos (1 ponto)----- ()
- Em que dia da semana estamos (1 ponto)----- ()
- Em que dia do mês estamos (1 ponto)----- ()
- Onde estamos (andar ou setor) (1 ponto)----- ()
- Em que estado estamos (1 ponto)----- ()
- Em que cidade estamos (1 ponto)----- ()
- Em que bairro estamos (1 ponto)----- ()
- Em que andar estamos (1 ponto)----- ()

REGISTRO (3 pontos)

- Mencione 3 objetos (Carro, vaso, bola) e peça para repetir. Dê um ponto para cada resposta correta. Repita até que ele aprenda. (Máximo de 6 tentativas) Se houver inclusão descrever:
_____ Nº de tentativas _____ ()

ATENÇÃO E CÁLCULO (5 pontos)

- Série de 7. De 100 peça para subtrair 7, repita 5 vezes (93, 86, 79, 72, 65). Dê um ponto para cada acerto, Peça para soletrar a palavra MUNDO de trás para frente ()

MEMÓRIA DE EVOCAÇÃO (3 pontos)

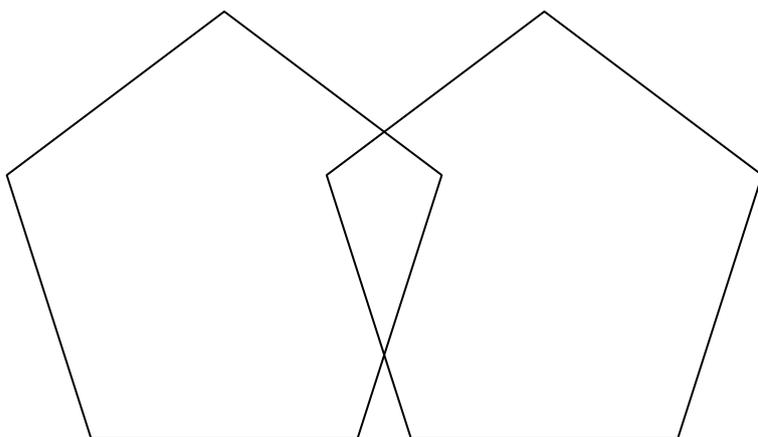
- Peça para repetir as 3 palavras. Retire 1 ponto para cada objeto não citado (Carro, vaso, Bola) ----- ()

LINGUAGEM (9 pontos)

- Aponte o lápis e o relógio para nomeá-los (2 pontos)----- ()
- Repetir "nem aqui, nem ali, nem lá" (1 ponto)----- ()
- Peça para repetir um comando em 3 etapas: pegue o papel com a mão direita, dobre no meio, e ponha no chão. (3 pontos)----- ()
- Peça para seguir o comando escrito no papel: "feche os olhos" (1 ponto)----- ()
- Escrever uma frase (sujeito, verbo e predicado) (1 ponto)----- ()
- Copiar um desenho (1 ponto)----- ()

ESCORE: (____/ 30)

FRASE



6.5

ESCALA ANALÓGICA DE HUMOR

Visual Analogue Mood Scale (Norris, 1971) – versão traduzida por Zuardi e Karniol (1981)

ESTADO PSÍQUICO ATUAL

Instruções: Avalie como você se sente agora em relação aos itens abaixo. Considere cada linha como representando a gama completa de cada dimensão, isto é, as extremidades indicam o máximo de cada condição. Marque claramente cada linha com um traço vertical.

Alerta	_____	Sonolento
Calmo	_____	Agitado
Forte	_____	Fraco
Confuso	_____	Com idéias claras
Ágil	_____	Desajeitado
Apático	_____	Dinâmico
Satisfeito	_____	Insatisfeito
Preocupado	_____	Tranquilo
Raciocínio difícil	_____	Perspícaz
Tenso	_____	Relaxado
Atento	_____	Distraído
Incompetente	_____	Competente
Alegre	_____	Triste
Hostil	_____	Amistoso
Interessado	_____	Desinteressado
Retraído	_____	Sociável

6.6 Lista de medicamentos que contém inibidores de acetilcolinesterase

1. Aricept
2. Donepezil
3. Edofrônio
4. Eranz
5. Eserina
6. Exelon
7. Fisostigmina
8. Galantamina
9. Mestion
10. Neostigmina
11. Normastig
12. Piridostigmina
13. Prometax
14. Prostigmine
15. Remyniler
16. Rivastigmina
17. Valeant

6.7 – TCLE Método ábaco e outras atividades cognitivamente estimulantes



Universidade Federal do Rio de Janeiro
Instituto de Ciências Biomédicas

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Projeto: Método Supera para Idosos.

Você está sendo convidado a participar, como voluntário, de um estudo que tem como objetivo avaliar a eficácia do Método Supera. O Método Supera se propõe o desenvolvimento das diversas inteligências, o aumento da capacidade de entendimento em todas as áreas do saber e mudanças comportamentais. Contribuindo para o desenvolvimento de habilidades individuais, tais como: a criatividade, a atenção, a concentração, a memória, o raciocínio lógico, o pensamento alternativo, estratégias para solucionar problemas, a habilidade visuoespacial, a autoconfiança e a autoestima.

Você receberá ao longo de um ano letivo, de 70 a 80 horas de treinamento, 2 horas/semana por 20 semanas no primeiro semestre e 20 semanas no segundo semestre. Todos os participantes da pesquisa receberão, durante sua primeira reunião com o pessoal do projeto, uma entrevista para determinar a participação no estudo. Os assistentes de pesquisa também vão supervisionar e acompanhar a participação dos voluntários.

Não existem outros métodos ou procedimentos para a realização dessa pesquisa, sendo o procedimento explicado anteriormente o único ao qual você será submetido. Não existem remunerações para os participantes da pesquisa desse estudo.

Os riscos potenciais associados à participação no estudo são a ansiedade e/ou cansaço durante as avaliações ou durante as intervenções. A instituição irá fornecer atendimento em caso de quaisquer danos relacionados à participação na pesquisa. Os benefícios potenciais relacionados à participação no estudo incluem melhora na capacidade de entendimento e na qualidade de vida dos participantes da pesquisa.

Você terá liberdade de sair da pesquisa em qualquer fase, caso precise; sendo que não haverá prejuízo algum, caso queira fazê-lo. Haverá garantia de sigilo, por parte de todos aqueles que estarão envolvidos no processo de pesquisa, assegurando a privacidade de todos os voluntários. Os dados obtidos não poderão ser usados para outros fins que não os previstos no protocolo. Em caso de qualquer tipo de dano previsto ou não no termo de consentimento e resultante de sua participação no estudo, você terá direito à assistência integral e indenização.

Esclarecimentos sobre qualquer tópico dessa pesquisa incluindo dúvidas nos procedimentos envolvidos deverá ser feito com o responsável pela pesquisa em questão:

Professor Dr. Rogério Arena Panizzutti (tel: 21-2562-6390, 21-9909-0498; email: rogério@icb.ufrj.br).

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/HUCFF/UFRJ – Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco, nº255 – Cidade Universitária/Fundão - Sala 01D-46/1º andar; telefone 2562-2480, de segunda a sexta, das 8 às 15 horas, ou através do email: cep@hucff.ufrj.br

“Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações sobre o estudo acima citado, que li ou que foram lidas para mim”.

Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de assistência, caso haja qualquer tipo de dano previsto ou não no termo de consentimento resultante de minha participação no estudo. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, sem penalidades ou prejuízos. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) será assinado e todas as páginas rubricadas, em duas vias. Eu receberei uma cópia desse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e a outra ficará com o pesquisador responsável por essa pesquisa. Além disso, estou ciente de que eu (ou meu representante legal) e o pesquisador responsável deveremos rubricar todas as folhas desse TCLE.”

Nome do participante

_____ Data: __/__/____

Assinatura do Participante

_____ Data: __/__/____

Assinatura do pesquisador

6.8 CASP 19 – Código do participante: _____

Instruções: Este formulário representa declarações que utilizamos para falar a respeito dos nossos sentimentos e pensamentos. Responda cada declaração conforme melhor se aplica a você, marcando uma resposta em cada frase. Caso você se sinta inseguro em responder a alguma questão, por favor, tente responder o melhor que puder. Por favor, desconsidere os números 0, 1, 2 e 3 e marque um X na resposta que melhor corresponde à sua realidade.

ITENS	FREQ.	ÀS VEZES	RARAM.	NUNCA
1. Minha idade me impede de fazer as coisas que eu gostaria de fazer.				
2. Eu sinto que o que acontece comigo, está fora do meu controle.				
3. Eu me sinto livre para planejar o futuro.				
4. Eu me sinto excluído de tudo.				
5. Eu posso fazer as coisas que eu quero.				
6. As responsabilidades familiares me impedem de fazer o que eu quero.				
7. Eu me sinto livre para fazer as coisas.				
8. Minha saúde me impede de fazer as coisas que eu quero.				
9. A falta de dinheiro me impede de fazer as coisas que eu quero.				
10. Eu fico animado a cada dia.				
11. Eu sinto que minha vida tem sentido.				
12. Eu gosto das coisas que faço.				
13. Eu gosto de estar na companhia de outras pessoas.				
14. De modo geral, eu olho para o meu passado com uma sensação de felicidade.				
15. Eu me sinto cheio de energia hoje em dia.				
16. Eu escolho fazer coisas que nunca fiz.				
17. Eu me sinto satisfeito com o rumo que minha vida tomou.				
18. Eu sinto que a vida está cheia de oportunidades.				
19. Eu sinto que o meu futuro parece bom.				

6.9 Inventário de auto conceito de competência cognitiva (ACCC)

Código do participante: _____

Marque um X na resposta que melhor corresponde à sua realidade.

ITENS	FREQUENT. (1)	ÀS VEZES (2)	RARAM. (3)	NUNCA (4)
1. A minha vontade de aprender está crescente.				
2. Tenho vontade de aprender coisas novas.				
3. Tenho interesse por novas atividades.				
4. A minha capacidade de resolver problemas está melhorando.				
5. A minha competência no que faço está melhorando.				
6. Aprendo coisas novas com facilidade.				
7. Procuo valorizar-me investindo na minha formação.				
8. Faço as minhas atividades com seriedade.				
9. Sou competente no que faço.				
10. Procuo conhecer antecipadamente as exigências de uma tarefa.				
11. Interesse-me por assuntos que me obriguem a pensar.				
12. Encontro facilmente o essencial dos assuntos.				
13. Resolvo problemas rapidamente.				
14. Compreendo as coisas rapidamente.				
15. Consigo analisar os assuntos de vários pontos de vista.				
16. Tenho um conhecimento detalhado das coisas.				
17. Tenho bons conhecimentos gerais.				
18. Sou capaz de integrar coisas diferentes.				
19. Faço planos detalhados antes de agir.				
20. Analiso os problemas em profundidade.				
21. Leio muito para continuar a aprender.				
22. Preparo-me cuidadosamente para realizar as minhas atividades.				
23. Mantenho-me a par dos acontecimentos atuais.				
24. Consigo aplicar os conhecimentos na prática.				

6.10 Inventário de autoaprendizagem

Marque um X na resposta que melhor corresponde à sua realidade.

ITENS	FREQ. (1)	ÀS VEZES (2)	RARAM. (3)	NUNCA (4)
1. Faço perguntas quando tenho dúvidas.				
2. Procuo aplicar na prática o que aprendo.				
3. Procuo todas as informações de que preciso para saber mais.				
4. Sou uma pessoa atenta aos outros para aprender com eles.				
5. Sou capaz de aprender a ultrapassar as dificuldades que me surgem.				
6. Estou sempre aprendendo com tudo que me rodeia.				
7. Aprendo sempre algo de novo com meu trabalho.				
8. Sou capaz de aprender com pontos de vista diferentes dos meus.				
9. Sei que sou capaz de aprender com meus erros.				
10. Sou capaz de analisar velhos problemas de novas maneiras.				
11. Procuo aprender em todas as situações.				
12. Gosto de aprender para melhorar pessoal e profissionalmente.				
13. Oriento as minhas aprendizagens em função de problemas concretos.				
14. Foco a minha experiência quando escolho novas aprendizagens.				
15. Sou capaz de gerir (gerenciar) cada vez melhor a minha aprendizagem.				
16. Direciono a minha aprendizagem para o que me é útil.				
17. Sou capaz de decidir o que devo aprender.				
18. Sou responsável pela minha aprendizagem.				
19. Sou uma pessoa mais ativa quando sei as razões do que vou aprender.				
20. Tenho vontade de aprender por mim mesmo.				
21. A minha capacidade de aprender por mim mesmo está aumentando.				
22. Sei melhor do que as outras pessoas o que preciso aprender.				
23. Aprendo bem aquilo que melhor me permite enfrentar situações reais.				
24. Aprendo melhor aquilo que preciso para executar bem o meu trabalho.				

6.11 Mini Avaliação Nutricional

Mini Avaliação Nutricional® Mini Nutritional Assessment MNA™			
Subtítulo:		Nome:	
Idade:		Sexo:	
Peso (kg):		Data:	
Altura (cm):		Leitor:	
<p><i>Preencher a primeira parte deste questionário, indicando a resposta. Somar os pontos da Triagem. Caso o escore seja igual ou inferior a 11, concluir o questionário para obter a avaliação do estado nutricional.</i></p>			
Triagem			
<p>A Nos últimos três meses houve diminuição da ingestão alimentar devido a perda de apetite, problemas digestivos ou dificuldade para mastigar ou deglutir?</p> <p>0 = diminuição severa da ingestão 1 = diminuição moderada da ingestão 2 = sem diminuição da ingestão</p>		<input type="checkbox"/>	
<p>B Perda de peso nos últimos meses</p> <p>0 = superior a três quilos 1 = não sabe informar 2 = entre um a três quilos 3 = sem perda de peso</p>		<input type="checkbox"/>	
<p>C Mobilidade</p> <p>0 = confinado ao leito ou à cadeira de rodas 1 = deambula mas não é capaz de sair de casa 2 = normal</p>		<input type="checkbox"/>	
<p>D Passou por algum episódio psicológico ou doença aguda nos últimos três meses?</p> <p>0 = sim 2 = não</p>		<input type="checkbox"/>	
<p>E Problemas neuropsicológicos</p> <p>0 = demência ou depressão graves 1 = demência leve 2 = sem problemas psicológicos</p>		<input type="checkbox"/>	
<p>F Índice de massa corpórea (IMC = peso (kg)/estatura (m)²)</p> <p>0 = IMC < 19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23 3 = IMC ≥ 23</p>		<input type="checkbox"/>	
Escore de triagem (subtota, máximo de 14 pontos)		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
12 pontos ou mais		normal; desnecessário continuar a avaliação	
11 pontos ou menos		possibilidade de desnutrição; continuar a avaliação	
Avaliação global			
<p>G O paciente vive em sua própria casa (não em casa geriátrica ou hospital)</p> <p>0 = não 1 = sim</p>		<input type="checkbox"/>	
<p>H Utiliza mais de três medicamentos diferentes por dia?</p> <p>0 = sim 1 = não</p>		<input type="checkbox"/>	
<p>I Leitura do pole ou sucção?</p> <p>0 = sim 1 = não</p>		<input type="checkbox"/>	
<p>J Quantas refeições faz por dia?</p> <p>0 = uma refeição 1 = duas refeições 2 = três refeições</p>		<input type="checkbox"/>	
<p>K O paciente consome:</p> <ul style="list-style-type: none"> * pelo menos uma porção diária de leite ou derivados (queijo, iogurte)? sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> * duas ou mais porções sem amido de legumes ou ovos? sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> * café, chá ou aveia todos os dias? sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> <p>0,0 = nenhuma ou uma resposta «sim» 0,5 = duas respostas «sim» 1,0 = três respostas «sim»</p>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<p>L O paciente consome duas ou mais porções diárias de frutas ou vegetais?</p> <p>0 = não 1 = sim</p>		<input type="checkbox"/>	
<p>M Quantas copos de líquidos (água, suco, café, chá, leite) o paciente consome por dia?</p> <p>0,0 = menos de três copos 0,5 = três a cinco copos 1,0 = mais de cinco copos</p>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<p>N Modo de se alimentar</p> <p>0 = não é capaz de se alimentar sozinho 1 = alimenta-se sozinho, porém com dificuldade 2 = alimenta-se sozinho sem dificuldade</p>		<input type="checkbox"/>	
<p>O O paciente acredita ter algum problema nutricional?</p> <p>0 = acredita estar desnutrido 1 = não sabe dizer 2 = acredita não ter problema nutricional</p>		<input type="checkbox"/>	
<p>P Em comparação a outras pessoas da mesma idade, como o paciente considera a sua própria saúde?</p> <p>0,0 = nenhum tipo de boa 0,5 = não sabe informar 1,0 = boa 2,0 = melhor</p>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<p>Q Circunferência do braço (CB) em cm</p> <p>0,0 = CB < 21 0,5 = 21 ≤ CB < 22 1,0 = CB ≥ 22</p>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
<p>R Circunferência da pantufilha (CP) em cm</p> <p>0 = CP < 31 1 = CP ≥ 31</p>		<input type="checkbox"/>	
Avaliação global (máximo 16 pontos)		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Escore da triagem		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Escore total (máximo 30 pontos)		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Avaliação do Estado Nutricional			
de 17 a 23,5 pontos		foco de desnutrição	
menos de 17 pontos		desnutrido	
<p>Ref: Guigo Y, Vellas E and Guigo YJ. Mini Nutritional Assessment: An Practical assessment for grading the nutritional state of elderly patients. <i>Proteins and Dietetics in Clinical Age Supplement</i> #2(1984).</p> <p>Robinson G, Heller J, Guigo Y and Vellas E. Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) and the MNA: An Overview of CGA, Nutritional Assessment, and Development of a Shortened Version of the MNA. In: "Mini Nutritional Assessment (MNA): Theory and Practice in the Elderly". Vellas E, Guigo YJ and Guigo Y, editors. Health Nutrition Workshop Series. Clinical & Performance Programs, vol. 3, Guigo Y, Eds, in press.</p> <p>©1998 Société des Produits Nestlé S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners</p>			

6.12 Estudo do ábaco: descrição de outras atividades cognitivamente estimulantes

1. **AGENDA:** atividade de memória para lembranças de nomes de conhecidos com as iniciais indicadas.
2. **ARTIGOS:** leitura para compreensão de textos.
3. **ARUKONE:** conectar cada par de figuras ou números por linhas sendo que todos os campos precisam ser preenchidos com apenas uma linha e estas linhas não deverão se sobrepor ou cruzar.
4. **ATIVIDADES COM CUBOS:** visualizar um cubo aberto e verificar qual é a posição correta quando ele estiver fechado através de diversas posições.
5. **ATIVIDADES COM PALITOS:** montagem de desafios predeterminados utilizando palitos.
6. **DINÂMICA DE GRUPO:** realização de diferentes dinâmicas de grupo.
7. **DOBRADURAS:** através de dobradura de papéis deve-se montar diversas figuras espaciais tais como objetos, animais.
8. **DOBRADURAS:** trabalhar a coordenação motora fina através de dobraduras de flores, copos, cata-ventos, etc.
9. **FIGURAS SEMELHANTES:** ampliar ou diminuir figuras através de uma malha quadrangular.
10. **GALÁXIA:** quadro com galáxias que precisam ser isoladas por figuras geométricas que poderão ser viradas por 180° sem alterar as formas.
11. **HASHI:** ligar células (quantidades de ligações de cada célula está inserida em cada uma) de modo que todas fiquem unidas por retas horizontais e/ou verticais resultando em uma cadeia, sendo que em entre dois círculos, poderá haver, no máximo duas ligações e as linhas não poderão se cruzar.
12. **HITORI:** eliminar números, letras ou figuras para que não fique nenhum número repetido nas linhas e nas colunas.
13. **KAKURO:** Preencher os quadrados em branco com números de 1 a 9, de modo que a soma dos números de cada linha seja a quantidade representada na parte azul e a soma dos números de cada coluna seja a quantidade representada na parte verde e os números não poderão se repetir na mesma linha ou na mesma coluna.
14. **LABIRINTO MATEMÁTICO:** atravessar labirintos através de operações matemáticas.
15. **LABIRINTOS:** encontrar um único caminho para atravessar um labirinto.

16. **LENDAS:** leitura para conhecimento de lendas e atividades para compreensão das mesmas.
17. **LETRAS MISTURADAS:** colocar as letras das palavras no lugar correto para formar frases.
18. **MEMÓRIA:** atividades de memória onde após minutos de observação o aluno responde perguntas.
19. **PALAVRAS CRUZADAS:** completar cruzadas com as palavras predeterminadas.
20. **PENSE BEM:** atividades onde o aluno através de criatividade e pensamento lateral encontra o resultado ou outras formas de resolver ou respostas diferentes.
21. **PIC A PIX:** descobrir quais quadrados de uma malha quadrangular deverá ser preenchido para formar figuras com a quantidade de quadrados a serem preenchidos nas linhas e nas colunas apresentados à esquerda e acima da malha através de intersecções.
22. **PROBABILIDADES:** através de pistas encontrar a resposta correta em diferentes atividades.
23. **SALADA DE LETRAS:** através de letras do alfabeto o aluno deverá escrever diversas palavras.
24. **SEQUÊNCIAS:** utilizando o raciocínio lógico dar continuidade às sequências.
25. **SIMETRIA 1:** desenhar a outra metade de figuras através de uma malha quadrangular.
26. **SIMETRIA 2:** desenhar a outra metade de figuras sem a malha quadrangular.
27. **STRIMKO:** completar uma grade com números, letras ou figuras sem que haja repetição nas linhas, nas colunas e nas cadeias.
28. **SUDOKU:** preencher os espaços em branco com números, letras ou figuras sem que haja repetição nas linhas, nas colunas e nos quadrados em destaque.
29. **TANGRAM:** quebra-cabeça com sete peças que podem formar milhares de figuras.
30. **VISUOESPACIAL:**
 - a. Verificar sombras corretas.
 - b. Visualizar diferenças entre duas figuras (jogo dos erros).
 - c. Visualizar quantidade de figuras geométricas.
 - d. Preencher livremente malhas de diversas formas geométricas.
 - e. Preencher malhas de diversas formas geométricas através de regras predeterminadas.
 - f. Ler palavras em várias direções.
 - g. Colar ou desenhar móveis na planta baixa de uma casa.

6.13 Artigo publicado

Este é um artigo de revisão sobre os receptores coagonistas do glutamato que agem no sítio NMDA. O artigo propõe um novo alvo terapêutico para o declínio cognitivo associado ao envelhecimento.

Send Orders for Reprints to reprints@benthamscience.net

5160

Current Pharmaceutical Design, 2014, 20, 5160-5168

The Co-agonist Site of NMDA-glutamate Receptors: A Novel Therapeutic Target for Age-related Cognitive Decline

Rogério Panizzutti^{1,2*}, Linda Scoriels^{1,3} and Marcos Avellar¹

¹Basic-Clinical Neuroscience Program, Institute of Biomedical Sciences, Federal University of Rio de Janeiro, RJ, Brazil; ²Service of Psychiatry and Medical Psychology, University Hospital Clementino Fraga Filho, Federal University of Rio de Janeiro, RJ, Brazil; ³Department of Psychiatry, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom

Abstract: The world population is growing older and age-related cognitive decline is becoming a burden of societal importance. D-serine is an endogenous amino acid that activates the co-agonist site of the NMDA-glutamate receptor, which is related to cognitive functions, such as learning and memory. Studies in aged rodents have shown a marked decrease in the levels of D-serine in brain regions such as the hippocampus, a key region for encoding memory. Exogenous administration of D-serine in rodents has demonstrated pro-cognitive effects in several brain functions, including memory and executive function. Further to animal studies, our group has observed an age-related decrease in D-serine in the blood of healthy adults and elderly. The oral administration of D-serine induced significant improvement in executive function and spatial problem solving in elderly, some of the key cognitive domains affected by aging. In this review we propose the activation of the co-agonist site of NMDA receptors as a target to remediate features of the age-related cognitive decline. The cognitive effects of other agents targeting the co-agonist site of NMDA receptors are also discussed.

Keywords: Aging, NMDA receptor, D-serine, cognition, co-agonist site.

1. INTRODUCTION

The XXI century is being marked by great changes related to the increase of the world population life expectancy [1]. The consequent increase in the number of elderly is a global phenomenon, with a few exceptions in some African countries [1]. These changes affect individuals and society [2] and may become a major challenge for public health [3]. New strategies need to be identified to reduce the impact of natural aging in societies, and help elderly contribute as productive citizens, as disclosed by the World Health Organization [3].

One of the critical challenges in the elderly population is the cognitive decline that accompanies aging [4]. Difficulties with memory, executive function and speed of processing are examples of problems that arise in the elderly [5] and there is an ongoing debate whether these difficulties can be postponed or even reversed [6].

In this review, we first present previous findings on the relation between normal aging and cognitive decline. After, we assess the relevance of the co-agonist site of NMDA receptors for cognition by presenting results on cognition of clinical trials targeting the co-agonist site. Next, we discuss evidence of a decrease in D-serine with aging that may contribute to reduce NMDA receptors function, to then present a recent experiment that evaluated the effect of the oral ingestion of D-serine on the cognition of a group of elderly people. Finally, we propose the co-agonist site of the NMDA receptor as a potential therapeutic target for the remediation of age-related cognitive decline.

2. NORMAL AGING AND COGNITION

Aging causes functional deficiencies in different organs, including the brain, and age-related cognitive decline has been studied for years. It is not clear when these cognitive impairments appear during the life course, although an extensive review of longitudinal studies addressing the effect of age in cognition found consistent

evidence of decline after the age of 60 [7]. However, a more recent study that followed a large cohort of healthy subjects between 45 and 70 years old for 10 years observed decline in memory, reasoning and fluency from the age of 45 [8]. Studies using cross-sectional analyses suggest however that aspects of age-related cognitive decline begin as early as the end of the twenties [9].

Elderly people generally have more difficulties in concentrating and are more distracted during the performance of cognitive tasks [2, 10, 11]. Here below, we summarize some of the most important cognitive functions affected by normal aging: attention, executive function, reasoning, memory, language and social cognition.

Visual attention and perception are some of the cognitive features highly affected by aging [10, 12-14]. Research in the elderly has suggested that changes in visual attention occur in visual sensory "bottom-up" processes and in some aspects of executive processing related to visual control, leading to slower responses [5]. More recently, Habekost and colleagues have shown that visual processing speed decreases by almost 50% for individuals between 70 and 85 years of age [15]. Visual perception also diminishes in elderly people compared to middle age and young adults, although the decline appears to begin in middle age [16; 17]. A study by Staudinger *et al.* (2011) shows that middle age individuals (mean age of 57 years old) have more difficulties to improve their reaction time in recognizing figures from a global and local perspective (Gestalt detection) compared to young adults (mean age of 22 years old) [16]. Cognitive aging seems to be mostly related to a reduction in visual processing speed, rather than a problem in perception *per se* [15, 18, 19]. Many age-related differences can also be observed in tests involving task switching, which requires divided attention and more elaborate executive function [20-22]. Other types of executive functions have also shown to be impaired in various neuropsychological tests in the elderly, such as the Wisconsin Card Sorting task [23, 24], the Color-Word Stroop task [25, 26], the Trail Making Test [27], the tower of Hanoi task [28], and the inhibitory control task [29].

In a further degree of cognitive complexity, elderly people also show a decline in reasoning. A study by Nettelbeck and Burns (2010) that compared cognitive performance from childhood to old age concluded that the decline in reasoning was also determined by

*Address correspondence to this author at the Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Prédio do CCS, sala F1-03, Cidade Universitária, Rio de Janeiro, RJ 21941-590, Brazil; Tel: +55-21-2562-6390; E-mail: Rogero@icb.ufrj.br

a decrease in processing speed related to aging [30]. Fluid intelligence, i.e. the capacity to think logically and solve problems in novel situations, independent of acquired knowledge, is also affected in the elderly, whereas it appears that crystallized intelligence, that is the ability to use skills, knowledge and experience, remains intact [31].

This kind of intelligence does not equate to memory and elderly do have deteriorated semantic, episodic, declarative, spatial and working memory as a consequence of natural aging. It is well established that episodic memory - the memory for unique events - degenerates with increasing age [32]. Moreover, several studies have reported impaired performance in tasks involving spatial [33-37] and working memory [29, 38, 39] in elderly people. With regards to declarative memory, it appears that aging does not impair this function in a uniform way; a pronounced effect has been observed on the recall, whereas minor effects have been found on recognition and fluency [40]. However, elderly individuals do have some verbal fluency difficulties and other impairments related to language that appear to be associated with semantic selective deficiency [41].

Research on language function has reported that healthy older adults show deteriorations in aspects of language referring to grammatical complexity and propositional content [42]. Elderly people seem to have increased difficulties in spelling and typing words [43, 44] and weakened lexical connections and orthographic and phonological representations compared to young adults [45-47].

Aging also appears to affect cognitive function that has an emotional valence to it. A recent study has shown that emotional unimodal emotional face recognition is impaired in old age people and it has been suggested that there are changes in social perception beyond basic perceptual and cognitive abilities [48]. However, bimodal stimulation recognition of emotional faces with audiovisual integration is maintained over the life span [48] and so is emotional regulation [49, 50]. Other studies targeting social intelligence and problem solving found that elderly people were actually better at resolving social conflicts [51] and day-to-day troubleshooting [52, 53]. Thus, the effect of natural aging on emotion and social processing is debatable.

These cognitive changes are induced by aging through various physioanatomical and cytoarchitectural alterations in the brain, including neural volume, synaptic density, and dendritic length. Age-related decrease in brain volume has been observed both in white and gray matter, particularly in brain regions crucial for cognitive performance, such as the prefrontal cortex (PFC), the visual cortex, and the hippocampus [9, 54]. Interestingly, structural imaging studies have enabled showing that reductions in white matter with aging are correlated with decreases in processing speed [55]. It has also been found that reductions in the hippocampal volume with increasing age are associated with memory decline [56]. A recent meta-analysis on functional brain activity during working memory and inhibitory control tasks in young and older adults has reported increased engagement of the dorsolateral PFC and supplementary motor cortex during working memory tests and increased right inferior and left medial frontal gyri during inhibitory control tests in older compared to younger adults, demonstrating the excessive need of brain activity in elderly people for the same cognitive performance [57].

Nevertheless, these changes in brain structure and function with aging are not static. Some risk factors may exacerbate the effect of aging on brain volume. The hippocampus, for example, seems to be particularly vulnerable to the neurotoxic effects of obesity, diabetes mellitus, hypertension, vascular problems, and depression [58]. However, there is also evidence from observational studies and preliminary clinical trials indicating that the age-related shrinkage of the hippocampus can be delayed or even reversed by means of physical and cognitive exercises [58]. Indeed, animal studies corroborate the idea that it is possible to stop or partially reverse the

tightly regulated plastic processes engaged in age-related cognitive degeneration [59]. Cognitive training in the areas of perceptual discrimination, working memory and fluid intelligence in old age humans has also shown psychophysical evidence of transfer-of-benefit and neural mechanism underlying cognitive improvement [60, 61].

The most important neurotransmission system in the brain involved in all the aspect of cognition discussed above and in all the brain regions found to be altered in normal aging is the glutamate neurotransmission system. Glutamate is present in the whole brain and plays a crucial role in cognitive function via several receptors, one of which has been closely related to cognition: the NMDA receptor. The following section discusses the importance of this receptor and its co-agonist site in cognitive function.

3. THE ROLE OF CO-AGONIST SITE OF NMDA RECEPTORS IN COGNITION

Glutamate is the major mediator of the excitatory neurotransmission in the central nervous system [62]. The N-methyl-D-aspartate (NMDA) subtype of glutamate receptors are involved in many brain functions including mechanisms of synaptic plasticity related to learning and memory, neurodevelopment and neurotoxicity [63]. Back in the 80s Archer and Johnson (1987) demonstrated that glycine is capable of enhancing the activity of NMDA receptors [64] and Kleckner and Dingledine (1988) found that the presence of glycine or D-serine was absolutely necessary for the activation of those receptors by glutamate [65]. Moreover, the specific antagonism of the so-called co-agonist site of NMDA receptors by 7-chloro-kynurenic completely blocked the responses of NMDA receptors in cortical neurons [66]. It was established therefore that the activity of NMDA receptors depends on both the binding of glutamate and the activation of a co-agonist site by glycine or D-serine.

The role of D-serine as an endogenous co-agonist of NMDA receptors started to be elucidated with the discovery by Hashimoto and co-workers (1992) of large amount of D-serine in the nervous system of mammals [67]. Subsequent studies found that the specific degradation of endogenous D-serine decreases the activity of NMDA receptors, establishing D-serine as a major endogenous co-agonist of NMDA receptors in several brain areas, including the hippocampus and pre-frontal cortex [68-74]. Overall these studies indicate that D-serine availability plays an important role in regulating and controlling different functions of the NMDA receptors, including synaptic plasticity and glia-neuron communication. The relative contribution of endogenous D-serine versus glycine for the co-activation of the NMDA receptors remains elusive. In an attempt to solve this question a recent study in brain slices reported that endogenous D-serine activates preferentially the synaptic NMDA receptors, whereas endogenous glycine is responsible to activate the extrasynaptic NMDA receptors [75].

The co-agonist site of the NMDA receptor has a high affinity for its ligands, which initially raised the question whether those sites would be fully activated under physiological conditions, considering the relative abundance of D-serine and glycine in the brain. Although posterior evidence supported that the sites are not saturated *in vivo*, probably because of efficient buffering of their ligands [76]. For example, the supplementation with D-serine is capable to further increase the activity of NMDA receptors in the hippocampus and striatum *in vitro* [71, 77, 78]. Moreover, studying rats using pharmacological magnetic resonance imaging (phMRI), we observed that D-serine administration increased the hippocampus activity *in vivo*, an effect that was blocked by a specific antagonist of the co-agonist site of NMDA receptors [79]. Pro-cognitive effects parallel the increase in the co-activation of the NMDA receptors. For example, D-serine administration in rodents improved several modalities of memory [80-82] and facilitated the extinction training for drug-seeking behavior and aversive tasks [83, 84].

Direct stimulation of the NMDA receptors by glutamate may trigger neurotoxicity, but in contrast the stimulation of the co-agonist site is without substantial risk of neurotoxicity and is considered a safe way to improve NMDA receptors function [76]. The direct stimulation of the co-agonist site can be achieved by the administration of full agonists such as D-serine, glycine and D-alanine, or partial agonists such as D-cycloserine. Alternative ways to increase the activation of the co-agonist site of NMDA receptors include modulating D-serine formation and degradation by interfering in the activity of serine racemase and D-amino acid oxidase, respectively, or blocking the glycine re-uptake to increase extracellular glycine levels by means of glycine transporter inhibitors. The co-agonist site of NMDA receptors has emerged as a target to improve cognition, and several compounds that increase directly or indirectly the activation of the co-agonist site have been studied in clinical trials in healthy subjects or in patients with neuropsychiatric disorders.

3.A. D-serine

D-serine crosses the blood-brain barrier reliably and increased levels of D-serine in the brain follow the peripheral administration of D-serine. The effect of oral D-serine administration has been studied in several trials in patients with schizophrenia and in pilot studies in post-traumatic stress disorder and Parkinson.

D-serine administration added to antipsychotics treatment improved the cognitive symptoms of patients with schizophrenia in different clinical trials [85-87]. Although a first meta-analysis on the efficacy of D-serine added to antipsychotics to improve cognitive symptoms in schizophrenia observed only a trend for cognitive improvement [88]. In contrast a more recent meta-analysis including approximately 500 subjects from 13 studies found significant efficacy against the cognitive symptoms of schizophrenia for D-serine, but not for glycine or sarcosine [89].

One important question is the classical D-serine dose of 30 mg/kg/day used in those clinical trials. One study showed that D-serine doses of 60 mg/kg/day or higher (up to 120 mg/kg/day) were significantly more effective in improving cognitive measures in schizophrenia patients than the classical 30 mg/kg/day dose [87]. Up to 120 mg/kg/day of D-serine has been used in humans without any relevant side effect in studies of up to 16 weeks. Although administration of high doses of D-serine (250-800 mg/kg i.p.) to rodents can induce renal damage, with aminoaciduria, glucosuria, and proteinuria after few hours of injection [90-92]. Thus the safety to use doses above 200 mg/kg of D-serine in humans is unclear.

3.B. Glycine

The first studies that tried to enhance the activation of the co-agonist site of NMDA receptors used milacemide, a pro-drug of glycine. Milacemide improved memory retrieval of words [93] and facilitated memory for source information without affecting recognition memory, in both young adults and elderly [94].

In contrast and intriguingly, milacemide decreased both perceptual sensitivity and verbal free-recall in a subsequent study in young healthy volunteers [95]. Moreover, milacemide failed to improve cognition in patients with Alzheimer dementia in a 4 weeks-trial [96; 97].

In three different double blind, crossover design, studies treatment with glycine (0.8 g/kg per day) for 6 weeks led to a reduction in cognitive symptoms in patients with schizophrenia receiving different antipsychotics [98-100]. In contrast, a 16-week double-blind, multi-site and randomized clinical trial of glycine, D-cycloserine, or placebo added to antipsychotics found no significant differences between groups on cognition measured by neurocognitive tests [101].

Overall, high doses of glycine (for example 56 g for an adult of 70 kg) are needed to have effects in humans, limiting its use and

fostering the investigation of pharmacological alternatives. For example, bioglycin is an orally active form of glycine that was studied in much lower doses than those used with glycine. In a double-blind crossover design study, one dose of 2 mg/kg of Bioglycin significantly improved episodic memory in both healthy young adults and middle-aged men (mean age, 59 years), and improved sustained-attention only in the group of middle-aged men [102]. In contrast, in another crossover design study, one high dose of glycine (800 mg/kg) did not improve memory, attention or perceptual processing in young healthy subjects [103].

3.C. D-cycloserine

The anti-tuberculosis drug D-cycloserine acts as a partial agonist of the co-agonist site of NMDA receptors and has been studied as a cognitive enhancer in several conditions. First D-cycloserine was studied as a way to improve cognition in patients with Alzheimer's disorder. The first study failed to observe an effect of D-cycloserine on cognition in patients with probable Alzheimer's Disease using dose escalation from 25 to 500 mg/day [104]. A subsequent study found that ten weeks of 15 mg/day of D-cycloserine improved implicit memory performance in patients with probable Alzheimer's Disease compared with those who received placebo [105]. A subsequent study found significant improvement in cognitive scores in 17 patients with probable Alzheimer's Disease after a four-week treatment with D-cycloserine when given at a dose of 100 mg/day, but not 50 mg/day [89]. Finally, a meta-analysis found no significant effect of D-cycloserine on cognitive outcomes in the treatment of patients with Alzheimer's disease [106].

The cognitive effects of D-cycloserine were studied also in healthy subjects. D-cycloserine improved learning in a visuospatial cognitive task at lower, but not higher anxiety levels in healthy adult volunteers [107]. Extinction and habituation of fear-conditioned memory in healthy adults were facilitated by a single dose of D-cycloserine [108]. D-cycloserine also improved inhibitory control in adult smokers measured by the rapid visual information processing test [109].

The effects of D-cycloserine on memory extinction motivated a large number of studies testing the administration of D-cycloserine as a way to improve the response to exposure therapy. In the first clinical trial reported, the treatment with D-cycloserine concomitant with exposure therapy resulted in significant reductions of acrophobia symptoms in phobic patients [110]. Interestingly, a recent study found that one administration of D-cycloserine combined with exposure therapy in patients with snake phobia lead to changes in cortex response to phobic stimuli measured by fMRI [111]. Meta-analysis of 9 different trials including 273 subjects showed a significant advantage from D-cycloserine augmentation of behavioral therapy for the treatment of anxiety disorders [112]. Moreover, D-cycloserine administration potentiated the effect of exposure therapy for obsessive-compulsive disorder [113].

The cognitive effect of D-cycloserine seems to depend on the population studied. For example, treatment with D-cycloserine failed to facilitate exposure therapy for patients with severe panic disorder with agoraphobia [114]. D-cycloserine also failed to improve the response to exposure therapy in a population with sub-clinical spider fear [115] and to improve the outcome of cognitive behavioral therapy in cocaine-dependent men [116]. Finally, D-cycloserine 50 mg/day for 6 months did not improve the performance of patients with schizophrenia in a neurocognitive tests [117].

3.D. Inhibitor of Glycine Transporter (GlyT1)

The extracellular concentration of glycine is tightly controlled by a high affinity transport mediated mainly by the glycine transporter 1 (GlyT1). Inhibitors of GlyT1 have been studied as a way to improve cognitive functions that depend on NMDA receptor activity. Accordingly, disruption of GlyT1 in the prefrontal cortex of mice increases NMDA receptor activity and augments learning

[118] and inhibitors of GlyT1 improved cognition in animal models related to the cognitive impairment observed in schizophrenia and Alzheimer's disease [119, 120].

N-Methyl glycine (sarcosine) is a potent inhibitor of GlyT-1 that has been studied in patients with schizophrenia. In a 6-weeks clinical trial, treatment with sarcosine significantly reduced cognitive symptoms in patients with schizophrenia [121]. In a trial in inpatients with acute exacerbation of schizophrenia, cognitive symptoms improved significantly more in patients receiving sarcosine added to risperidone than in patients receiving D-serine and risperidone or monotherapy with risperidone [122]. In contrast sarcosine co-administered with clozapine sarcosine did not change cognitive symptoms in treatment-resistant inpatients with schizophrenia [123].

3.E. Novel Agents

In 2008 Merck research team synthesized and tested a specific DAAO inhibitor that was able to increase D-serine in the brain of mice and normalize deficits in the neurological response of pre-pulse inhibition of the startle response (PPI) induced by the NMDA receptor antagonist phencyclidine (PCP) [124]. The PPI response is an operational index of sensorimotor gating that can be studied in human and rodents and is impaired in schizophrenia. However another DAAO inhibitor failed to reverse MK-801-induced deficits in recognition memory in rats [125]. The co-administration of a DAAO inhibitor with D-serine was more effective in increasing D-serine levels in the rat brain than the administration of D-serine alone [126]. Accordingly, the co-administration of a DAAO inhibitor significantly boosted the efficacy of D-serine in attenuating MK-801-induced deficits in the PPI response [127]. These preclinical studies indicate that the administration of a DAAO inhibitor preferentially associated to D-serine has therapeutic potential for the treatment of cognitive deficits in schizophrenia.

3.F. Side-effects

Administration of agents enhancing the co-activation of NMDA receptors are not associated to important side effects in patients, although several clinical studies did not systematically documented side effects. Of relevance, in high-doses both glycine and D-serine were associated to gastrointestinal discomfort [87, 98]. It is note worthy that the administration of D-serine and glycine were associated to improvements in extrapyramidal side effects related to the antipsychotic treatment [86, 87, 98, 99]. Interestingly a recent pilot study showed that D-serine administration improved symptoms in patients with Parkinson Disease [128].

In summary, there are large variances in the results of studies aimed at improving cognition by targeting the co-agonist site of NMDA receptors. One possibility is that the dose and duration of treatments needed to be effective vary between different populations, possibly due to differences in the functional status of NMDA. Thus further studies in different populations using more appropriated measures (i.e. neurocognitive tests), testing doses, duration of treatment, and association of agents are needed.

4. MODULATION OF THE NMDA RECEPTOR CO-AGONIST SITE IN AGE RELATED COGNITIVE IMPAIRMENTS

As discussed in the two previous sections, cognitive functions degenerate with aging and can be modulated by agents targeting the co-agonist site of NMDA receptors. In this section, we report evidence of an association between the age-related cognitive decline and a decrease in the activation of the co-agonist site of NMDA receptors. We also review compounds that act on the co-agonist site of the NMDA receptor and have an effect on age-related cognitive decline in animals.

Research in aged animals has revealed neurophysiological mechanisms underlying cognitive deterioration, particularly in

learning and memory functions. Aging affects mechanisms of synaptic plasticity, such as long-term potentiation (LTP) and long-term depression (LTD), which are considered functional substrates of memory [129]. The activation of NMDA receptors is crucial for synaptic plasticity and there is evidence that aging is accompanied by a decrease in the function of NMDA receptors [6], however, the mechanisms are debated [130, 131]. Thus, the molecular mechanisms that contribute to the age-related decrease in NMDA function deserve more scrutiny.

Here, we focused particularly on the age-related effects in the activation of the co-agonist site of the NMDA receptor, since studies in rodents indicate decreased activation of this site with aging. Studies using autoradiography found age-related reduction in the co-agonist site of the NMDA receptor in the brain of aged rats [132]. More recent studies found age-related reduction in the expression of the subunit of the NMDA receptors that carries the co-agonist site (NR1) [133, 134]. In contrast, there is a very limited literature on human aging and NMDA receptor function. Of note, Villares and colleagues (2001) have reported that the postmortem brain of elderly have fewer NMDA receptors compared to middle-aged humans in the caudate, putamen and nucleus accumbens, regions involved in the regulation of executive functions, learning and attention [135].

In the last years, research has reported that D-serine is decreased in the hippocampus of aged rats, contributing to reductions in the activity of the NMDA receptor [131; 136-138]. The decrease in D-serine could be explained by an age-related diminution in the expression of the D-serine-forming enzyme serine racemase [139; 140]. Important, D-serine supplementation has been shown to revert the age-related decline in synaptic plasticity mediated by NMDA receptors both in senescence-accelerated mice [141] and rats [137; 142].

Other agents acting on the co-agonist site of NMDA receptors also showed a positive effect on age-related changes in animals. The partial agonist D-cycloserine rescued cognitive functions, such as learning and memory in aged rats and rabbits [143-145]. GLYX-13, a peptide that acts as a partial agonist of the co-agonist site of NMDA receptors, improved learning and memory in aged rats [144]. D-cycloserine and GLYX-13 were also able to fully recover synaptic plasticity mechanisms that were impaired in aged rodents [144, 146, 147].

In human research, D-serine has been particularly studied in the context of schizophrenia, as it has been hypothesized the molecule is decreased in the disorder [148]. This reduction may be related to the further hypothesis that schizophrenia is partly involved in biological processes of accelerated aging [149]. Our group and others have shown that patients with schizophrenia have decreased levels of D-serine both in peripheral blood [150, 151] and cerebrospinal fluid [150, 152, 153]. These results and the evidence that D-serine can cross the blood-brain barrier suggest levels of D-serine measured in the periphery reflect the levels of D-serine in the brain [80; 154]. Our group has additionally reported a significant inverted correlation between plasma levels of D-serine and age in healthy volunteers, corroborating the animal results reviewed here above [151]. Therefore, the next chapter addresses the potential use of D-serine as a pharmacological treatment in normal aging processes.

5. D-SERINE: A POTENTIAL TREATMENT FOR AGE-RELATED COGNITIVE DECLINE IN HUMANS?

As mentioned in the introduction, the rise of cognitive impairments with aging is an international public health concern that has led to the development of several techniques as an attempt to reduce this global burden in our society. Environmental enrichment - the stimulation of the sensory, motor and cognitive systems - is one technique that has been applied to try and recover cognitive dysfunctions. When mice are exposed to enriched experiences after their median lifespan, the cognitive deficits in senescent animals are

still observed, whereas they appear to be attenuated in animals who had environmental enriched experiences previous to the median of their lifespan [155]. This was particularly noticeable in memory functions and was linked to a reversal of the decrease in NMDA receptor-dependent synaptic plasticity [155]. However, it is more difficult to manipulate environmental factors in humans, who have more variability and unpredictability in their environment, compared to animals from the laboratory. Therefore, the search for new therapeutic strategies is essential.

The association between age-related cognitive decline and reductions in the activity of NMDA receptors raises the possibility of using compounds that activate this receptor in order to recover the treatment of cognitive deficits in the elderly [6]. The first trial in elderly humans has been performed by Schwartz and colleagues (1991) using the prodrug of glycine mifenacetate. The drug has been reported to improve memory performance in elderly individuals [93], although it has shown inefficiency in the potential treatment of Alzheimer's disease [156], suggesting the drug may be sufficient to recover the biological damage induced by normal aging, but not pathological one.

The compound we have been most interested in is D-serine, which is the endogenous agonist of the NMDA receptor co-activator site par excellence. Recordings in brain tissue indicate that the age-related decrease in D-serine is a major factor for the decrease in the activity of the NMDA receptor [157] and D-serine administration can revert the age-related decline in synaptic plasticity mediated by NMDA receptors [137, 141, 142]. Thus, given the previous emphasis on the importance of NMDA receptors in cognitive function and aging, one expectation would be to have a potential recovery of age-related cognitive decline with the administration of D-serine. To our knowledge, no studies using D-serine as a target for cognitive functions have been performed in healthy individuals or elderly people. Thus, it would be of great interest and importance to know how D-serine acts in cognitive functions in the elderly.

We very recently finished a randomized double-blind, placebo-controlled, cross-over design study, to investigate the effect of administration of a single oral dose of 30 mg/kg D-serine in fifty healthy elderly volunteers (age mean: 73 ± 4 years) (M. Avellar, L. Scoriels, C. Madeira, and R. Panizzutti, unpublished data, 2013). After D-serine or placebo administration, participants waited 1.5 hours, which corresponds to the peak of D-serine half-life, and then performed cognitive tests for another 1.5 hours. Tests assessed elderly performance on domains such as attention, working memory, learning, and executive functions, all of which are prone to decline with aging. Moreover, blood samples were collected and analyzed with High Performance Liquid Chromatography (HPLC). First, HPLC analysis showed a significant age-related decline in D-serine plasma levels in participants on placebo, confirming the results of various studies discussed here above. Most importantly, we showed for the first time that the administration of D-serine in elderly participants is associated with improvements in cognitive domains of learning and executive functions. No statistically significant effects were found in the domains of attention or working memory. These results are contributing evidence that D-serine is involved in cognitive processes and allow opening the focus on D-serine as a viable pharmacotherapeutic strategy for the recovery of age-related cognitive decline.

6. CONCLUSION

As reviewed above, the age-related cognitive decline may be associated to a hypoactivation of the co-agonist site of NMDA receptors, opening the opportunity to remediate those process by using agents acting on this site. D-serine seems to be a good candidate, because it showed efficacy in aged animals and our preliminary evidence point to a positive effect in aged humans as well. Exogenous administration of D-serine in humans at the studied dose

produces no side effects and does not interfere with drugs used by elderly, suggesting it as a safe supplement for seniors. One drawback is the D-serine half-life after oral ingestion, which seems to be short. Pharmacological preparations that allow slow and constant release of D-serine should be designed.

Overall the findings discussed here indicate that the machinery involved in synaptic plasticity in aged neurons is capable to of recovery close to the level of function of their "youth time". This is in accordance with findings showing that age-related deficits in brain auditory processing can be significantly recovered by means of intensive behavioral training [59]. We agree with the authors of this study by conceptualizing the age-related decline in the brain function as a plastic and reversible phenomenon. We believe that finding molecules, physiological and behavioral aspects of the age-related decline in brain function that can be remediated has a great potential to help the aging population of the world to live a better life.

CONFLICT OF INTEREST

The authors confirm that this article content has no conflicts of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

This research was supported by grants from Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) and Programa de Pesquisas para o SUS (FAPERJ/MS-Decit/CNPq).

REFERENCES

- [1] WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Population ageing - A public health challenge. Fact sheet n.135, [revised, Ginebra.] 1988; 16-8-2012.
- [2] Healey MK, Campbell KL, Hasher L. Cognitive aging and increased distractibility: costs and potential benefits. *Prog Brain Res* 2008; 169: 353-63.
- [3] Singh-Manoux A, Kivimaki M, Glymour MM, *et al*. Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. *BMJ* 2012; 344: d7622.
- [4] Report of the World Health Organization. Active ageing: a policy framework. *Aging Male* 2002; 5(1): 1-37.
- [5] Madden DJ. Aging and Visual Attention. *Curr Dir Psychol Sci* 2007; 16(2): 70-4.
- [6] Magnusson KR, Brim BL, Das SR. Selective Vulnerabilities of N-methyl-D-aspartate (NMDA) Receptors During Brain Aging. *Front Aging Neurosci* 2010; 2: 11.
- [7] Glisky EL. Changes in Cognitive Function in Human Aging. In: Riddle DR., editor. *Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms*. Boca Raton (FL): CRC Press; ed. 2007.
- [8] Reijnders J, van HC, van BM. Cognitive interventions in healthy older adults and people with mild cognitive impairment: A systematic review. *Ageing Res Rev* 2013; 12(1): 263-75.
- [9] Hedden T, Gabrieli JD. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5(2): 87-96.
- [10] Connelly SL, Hasher L, Zacks RT. Age and reading: the impact of distraction. *Psychol Aging* 1991; 6(4): 533-41.
- [11] Hasher L, Zacks RT. The Psychology of Learning and Motivation. In: Academic Press, editor. Ed. Bower, G. H. ed. 1988, p. 193-225.
- [12] Faubert J. Visual perception and aging. *Can J Exp Psychol* 2002; 56(3): 164-76.
- [13] Allen PA, Madden DJ, Groth KE, Crozier LC. Impact of age, redundancy, and perceptual noise on visual search. *J Gerontol* 1992; 47(2): 69-74.
- [14] Madden DJ. Adult age differences in attentional selectivity and capacity. *Eur J Cogn Psychol* 1990; 2: 229-52.
- [15] Habekost T, Vogel A, Rostrup E, Bundesen C, Kyllingsbaek S, Garde E, *et al*. Visual processing speed in old age. *Scand J Psychol* 2012.
- [16] Staudinger MR, Fink GR, Mackay CE, Lux S. Gestalt perception and the decline of global precedence in older subjects. *Cortex* 2011; 47(7): 854-62.

- [17] Potter LM, Grealy MA, Elliott MA, Andres P. Aging and performance on an everyday-based visual search task. *Acta Psychol (Amst)* 2012; 140(3): 208-17.
- [18] Salthouse TA. The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychol Rev* 1996; 103(3): 403-28.
- [19] Salthouse TA. Aging and measures of processing speed. *Biol Psychol* 2000; 54(1-3): 35-54.
- [20] Anderson ND, Craik FI, Naveh-Benjamin M. The attentional demands of encoding and retrieval in younger and older adults: I. Evidence from divided attention costs. *Psychol Aging* 1998; 13(3): 405-23.
- [21] Kramer AF, Hain S, Gopher D. Task coordination and aging: explorations of executive control processes in the task switching paradigm. *Acta Psychol (Amst)* 1999; 101(2-3): 339-78.
- [22] Cepeda NJ, Kramer AF, Gonzalez de Sather JC. Changes in executive control across the life span: examination of task-switching performance. *Dev Psychol* 2001; 37(5): 715-30.
- [23] Kramer AF, Humphrey DG, Larish JF, Logan GD, Strayer DL. Aging and inhibition: beyond a unitary view of inhibitory processing in attention. *Psychol Aging* 1994; 9(4): 491-512.
- [24] Parkin AJ, Walter BM. Recollective experience, normal aging, and frontal dysfunction. *Psychol Aging* 1992; 7(2): 290-8.
- [25] Brink JM, McDowd JM. Aging and selective attention: an issue of complexity or multiple mechanisms? *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1999; 54(1): 30-3.
- [26] Cohn NB, Dustman RE, Bradford DC. Age-related decrements in Stroop Color Test performance. *J Clin Psychol* 1984; 40(5): 1244-50.
- [27] Salthouse TA, Fristoe N. Process analysis of adult age effects on a computer-administered trail making test. *Neuropsychology* 1995; 9: 518-28.
- [28] Ronnlund M, Lovden M, Nilsson L-G. Adult age differences in Tower of Hanoi performance: Influence from demographic and cognitive variables. *Aging, Neuropsychology and Cognition* 2001; 8: 269-83.
- [29] Daniels K., Toth P, Jacoby L. The Aging of Executive Functions. St. Louis: Washington University; 2004.
- [30] Nettelbeck T, Burns NR. Processing speed, working memory and reasoning ability from childhood to old age. *Personality Individual Differences* 2010; 48(4): 379-84.
- [31] Phillips LH, la Sala S. Aging, intelligence, and anatomical segregation in the frontal lobes. *Learning Individual Differences* 1998; 10(3): 217-43.
- [32] Grady C. The cognitive neuroscience of ageing. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13(7): 491-505.
- [33] Cherry KE, Park DC. Individual difference and contextual variables influence spatial memory in younger and older adults. *Psychol Aging* 1993; 8(4): 517-26.
- [34] Evans GW, Brennan PL, Skorpanich MA, Held D. Cognitive mapping and elderly adults: verbal and location memory for urban landmarks. *J Gerontol* 1984; 39(4): 452-7.
- [35] Kirasic KC, Berman MR. Acquisition of spatial knowledge under conditions of temporospatial discontinuity in young and elderly adults. *Psychol Res* 1990; 52(1): 76-9.
- [36] Moore TE, Richards B, Hood J. Aging and the coding of spatial information. *J Gerontol* 1984; 39(2): 210-2.
- [37] Shaps MJ, Gallin ES. Memory for object locations in young and elderly adults. *J Gerontol* 1987; 42(3): 336-41.
- [38] Balota DA, Dolan PO, Duchek JM. Memory changes in healthy young and older adults. In: Tulving E CF, editor. *Handbook of memory*. Oxford: Oxford University Press 2000; p. 395-410.
- [39] Zacks RT, Hasher L, Li KZH. Human memory. In: Craik FIM ST, editor. *The handbook of aging and cognition*. 2nd ed. Mahwah, NJ: Erlbaum 2000. p. 293-358.
- [40] Nyberg L, Maitland SB, Romlund M, et al. Selective adult age differences in an age-invariant multifactor model of declarative memory. *Psychol Aging* 2003; 18(1): 149-60.
- [41] Clark LJ, Gatz M, Zheng L, Chen YL, McCleary C, Mack WJ. Longitudinal verbal fluency in normal aging, preclinical, and prevalent Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2009; 24(6): 461-8.
- [42] Kemper S, Marquis J, Thompson M. Longitudinal change in language production: effects of aging and dementia on grammatical complexity and propositional content. *Psychol Aging* 2001; 16(4): 600-14.
- [43] Abrams L, Stanley JH. The detection and retrieval of spelling in older adults. In: S.P.Shohov, editor. *Advances in Psychology Research*. Hauppauge, NY: Nova Science Publishers, Inc 2004; p: 87-109.
- [44] MacKay DG, Abrams L. Age-linked declines in retrieving orthographic knowledge: empirical, practical, and theoretical implications. *Psychol Aging* 1998; 13(4): 647-62.
- [45] Burke DM, MacKay DG. Memory, language and ageing. *Phil Trans R Soc Lond B* 1997; 352: 1845-56.
- [46] MacKay DG, Abrams L, Pedroza MJ. Aging on the input versus output side: theoretical implications of age-linked asymmetries between detecting versus retrieving orthographic information. *Psychol Aging* 1999; 14(1): 3-17.
- [47] Burke DM, Shafto MA. Language and aging. In: F.I.M.Craik, T.A.Salthouse, editors. *The handbook of aging and cognition*. Third edition ed. New York / Hove: Psychology Press. Taylor and Francis Group 2008; p: 373-443.
- [48] Lambrecht L, Kreifelts B, Wildgruber D. Age-related decrease in recognition of emotional facial and prosodic expressions. *Emotion* 2012; 12(3): 529-39.
- [49] Bangert AS, Reuter-Lorenz PA, Walsh CM, Schachter AB, Seidler RD. Bimanual coordination and aging: neurobehavioral implications. *Neuropsychologia* 2010; 48(4): 1165-70.
- [50] Carstensen LL, Turan B, Scheibe S, et al. Emotional experience improves with age: evidence based on over 10 years of experience sampling. *Psychol Aging* 2011; 26(1): 21-33.
- [51] Grossmann I, Na J, Varnum ME, Park DC, Kitayama S, Nisbett RE. Reasoning about social conflicts improves into old age. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(16): 7246-50.
- [52] Comolus SW, Caspi A. Everyday problem solving in adulthood and old age. *Psychol Aging* 1987; 2(2): 144-53.
- [53] Hartley A. The cognitive ecology of problem solving. In: L.W.Poon DCRBAW, editor. *Everyday Cognition in Adulthood and Late Life*. Cambridge: Cambridge University Press 1989; p: 300-29.
- [54] Raz N, Rodrigue KM, Haacke EM. Brain aging and its modifiers: insights from *in vivo* neuroimaging and susceptibility weighted imaging. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1097: 84-93.
- [55] Kerchner GA, Racine CA, Hale S, et al. Cognitive processing speed in older adults: relationship with white matter integrity. *PLoS One* 2012; 7(11): e50425.
- [56] Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, et al. Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume. *J Neurosci* 2010; 30(15): 5368-75.
- [57] Turner GR, Spreng RN. Executive functions and neurocognitive aging: dissociable patterns of brain activity. *Neurobiol Aging* 2012; 33(4): 826-13.
- [58] Fotuhi M, Do D, Jack C. Modifiable factors that alter the size of the hippocampus with ageing. *Nat Rev Neurosci* 2012; 8(4): 189-202.
- [59] de Villers-Sidani E, Alzghoul L, Zhou X, Simpson KL, Lin RC, Merzenich MM. Recovery of functional and structural age-related changes in the rat primary auditory cortex with operant training. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(31): 13900-5.
- [60] Berry AS, Zanto TP, Clapp WC, et al. The influence of perceptual training on working memory in older adults. *PLoS One* 2010; 5(7): e11537.
- [61] Wolf D, Fischer FU, Fesenbeckh J, et al. Structural integrity of the corpus callosum predicts long-term transfer of fluid intelligence-related training gains in normal aging. *Hum Brain Mapp* 2012.
- [62] Gill SS, Mueller RW, McGuire PF, Pulido OM. Potential target sites in peripheral tissues for excitatory neurotransmission and excitotoxicity. *Toxicol Pathol* 2000; 28(2): 277-84.
- [63] Haberny KA, Paule MG, Scallet AC, et al. Ontogeny of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor system and susceptibility to neurotoxicity. *ToxicolSci* 2002; 68(1): 9-17.
- [64] Johnson JW, Ascher P. Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons. *Nature* 1987; 325(6104): 529-31.
- [65] Kleckner NW, Dingledine R. Requirement for glycine in activation of NMDA-receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Science* 1988; 241(4867): 835-7.
- [66] Kemp JA, Foster AC, Leeson PD, et al. 7-Chlorokynurenic acid is a selective antagonist at the glycine modulatory site of the N-

- methyl-D-aspartate receptor complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85(17): 6547-50.
- [67] Hashimoto A, Nishikawa T, Hayashi T, *et al.* The presence of free D-serine in rat brain. *FEBS Lett* 1992; 296(1): 33-6.
- [68] Panatier A, Theodosios DT, Mothet JP, *et al.* Glia-derived D-serine controls NMDA receptor activity and synaptic memory. *Cell* 2006; 125(4): 775-84.
- [69] Mothet JP, Parent AT, Wolosker H, *et al.* D-serine is an endogenous ligand for the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(9): 4926-31.
- [70] Mothet JP, Rouaud E, Sinet PM, *et al.* A critical role for the glial-derived neuromodulator D-serine in the age-related deficits of cellular mechanisms of learning and memory. *Aging Cell* 2006; 5(3): 267-74.
- [71] Yang Y, Ge W, Chen Y, *et al.* Contribution of astrocytes to hippocampal long-term potentiation through release of D-serine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(25): 15194-9.
- [72] Gustafson EC, Stevens ER, Wolosker H, Miller RF. Endogenous D-serine contributes to NMDA-receptor-mediated light-evoked responses in the vertebrate retina I. *J Neurophysiol* 2007; 98(1): 122-30.
- [73] Fossat P, Turpin FR, Sacchi S, *et al.* Glial D-serine gates NMDA receptors at excitatory synapses in prefrontal cortex. *Cereb Cortex* 2012; 22(3): 595-606.
- [74] Henneberger C, Papouin T, Oliet SH, Rusakov DA. Long-term potentiation depends on release of D-serine from astrocytes. *Nature* 2010; 463(7278): 232-6.
- [75] Papouin T, Ladepeche L, Ruel J, *et al.* Synaptic and extrasynaptic NMDA receptors are gated by different endogenous coagonists. *Cell* 2012; 150(3): 633-46.
- [76] Danysz W, Parsons CG. Glycine and N-methyl-D-aspartate receptors: physiological significance and possible therapeutic applications. *Pharmacol Rev* 1998; 50(4): 597-664.
- [77] Martina M, Krastevnikov NV, Bergeron R. D-Serine differentially modulates NMDA receptor function in rat CA1 hippocampal pyramidal cells and interneurons. *J Physiol* 2003; 548(Pt 2): 411-23.
- [78] Chapman DE, Keefe KA, Wilcox KS. Evidence for functionally distinct synaptic NMDA receptors in ventromedial versus dorsolateral striatum. *J Neurophysiol* 2003; 89(1): 69-80.
- [79] Panizutti R, Rausch M, Zurrbrugg S, Baumann D, Beckmann N, Rudin M. The pharmacological stimulation of NMDA receptors via co-agonist site: an fMRI study in the rat brain. *Neurosci Lett* 2005; 380(1-2): 111-5.
- [80] Pernot P, Maucuer C, Tholance Y, *et al.* d-Serine diffusion through the blood-brain barrier: effect on d-serine compartmentalization and storage. *Neurochem Int* 2012; 60(8): 837-45.
- [81] Bado P, Madeira C, Vargas-Lopes C, *et al.* Effects of low-dose D-serine on recognition and working memory in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; 218(3): 461-70.
- [82] Shimazaki T, Kaku A, Chaki S. D-Serine and a glycine transporter-1 inhibitor enhance social memory in rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2010; 209(3): 263-70.
- [83] Kalamangalath L, Seymour CM, Wagner JJ. D-serine facilitates the effects of extinction to reduce cocaine-primed reinstatement of drug-seeking behavior. *Neurobiol Learn Mem* 2009; 92(4): 544-51.
- [84] Fiorenza NG, Rosa J, Izquierdo I, Myskiw JC. Modulation of the extinction of two different fear-motivated tasks in three distinct brain areas. *Behav Brain Res* 2012; 232(1): 210-6.
- [85] Tsai G, Yang P, Chung LC, Lange N, Coyle JT. D-serine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998; 44(11): 1081-9.
- [86] Heresco-Levy U, Javitt DC, Ebstein R, *et al.* D-serine efficacy as add-on pharmacotherapy to risperidone and olanzapine for treatment-refractory schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2005; 57(6): 577-85.
- [87] Kantrowitz JT, Malhotra AK, Comblatt B, *et al.* High dose D-serine in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 2010; 121(1-3): 125-30.
- [88] Tuominen HJ, Tiihonen J, Wahlbeck K. Glutamatergic drugs for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2005; 72(2-3): 225-34.
- [89] Tsai GE, Lin PY. Strategies to enhance N-methyl-D-aspartate receptor-mediated neurotransmission in schizophrenia, a critical review and meta-analysis. *Curr Pharm Des* 2010; 16(5): 522-37.
- [90] Carone FA, Ganote CE. D-serine nephrotoxicity. The nature of proteinuria, glucosuria, and aminoaciduria in acute tubular necrosis. *Arch Pathol* 1975; 99(12): 658-62.
- [91] Williams RE, Lock EA. D-serine-induced nephrotoxicity: possible interaction with tyrosine metabolism. *Toxicology* 2004; 201(1-3): 231-8.
- [92] Krug AW, Volker K, Dantzer WH, Silbernagl S. Why is D-serine nephrotoxic and alpha-aminoisobutyric acid protective? *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293(1): F382-F390.
- [93] Schwartz BL, Hashtroudi S, Herting RL, Handerson H, Deutsch SI. Glycine prodnng facilitates memory retrieval in humans. *Neurology* 1991; 41(9): 1341-3.
- [94] Schwartz BL, Hashtroudi S, Herting RL, Deutsch SI. The effects of milacemide on item and source memory. *Clin Neuropharmacol* 1992; 15(2): 114-9.
- [95] Camp-Bruno JA, Herting RL. Cognitive effects of milacemide and methylphenidate in healthy young adults. *Psychopharmacology (Berl)* 1994 Jun; 115(1-2): 46-52.
- [96] Dysken MW, Mendels J, LeWitt P, *et al.* Milacemide: a placebo-controlled study in senile dementia of the Alzheimer type. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40(5): 503-6.
- [97] Cutler NR, Fakouhi TD, Smith WT, *et al.* Evaluation of multiple doses of milacemide in the treatment of senile dementia of the Alzheimer's type. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1993; 6(2): 115-9.
- [98] Heresco-Levy U, Javitt DC, Ermilov M, Mordel C, Silipo G, Lichtenstein M. Efficacy of high-dose glycine in the treatment of enduring negative symptoms of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56(1): 29-36.
- [99] Heresco-Levy U, Ermilov M, Lichtenberg P, Bar G, Javitt DC. High-dose glycine added to olanzapine and risperidone for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004; 55(2): 165-71.
- [100] Javitt DC, Silipo G, Cienfuegos A, *et al.* Adjunctive high-dose glycine in the treatment of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4(4): 385-91.
- [101] Buchanan RW, Javitt DC, Marder SR, *et al.* The Cognitive and Negative Symptoms in Schizophrenia Trial (CONSIST): the efficacy of glutamatergic agents for negative symptoms and cognitive impairments. *Am J Psychiatry* 2007; 164(10): 1593-602.
- [102] File SE, Fluck E, Fernandes C. Beneficial effects of glycine (bioglycin) on memory and attention in young and middle-aged adults. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19(6): 506-12.
- [103] Palmer C, Ellis KA, O'Neill BV, *et al.* The cognitive effects of modulating the glycine site of the NMDA receptor with high-dose glycine in healthy controls. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23(2): 151-9.
- [104] Randolph C, Roberts JW, Tierney MC, Bravi D, Mouradian MM, Chase TN. D-cycloserine treatment of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1994; 8(3): 198-205.
- [105] Tsai GE, Falk WE, Gunther J, Coyle JT. Improved cognition in Alzheimer's disease with short-term D-cycloserine treatment. *Am J Psychiatry* 1999; 156(3): 467-9.
- [106] Laake K, Oeksengaard AR. D-cycloserine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (2): CD003153.
- [107] Bailey JE, Papadopoulos A, Lingford-Hughes A, Nutt DJ. D-Cycloserine and performance under different states of anxiety in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 193(4): 579-85.
- [108] Kuriyama K, Honma M, Soshi T, Fujii T, Kim Y. Effect of D-cycloserine and valproic acid on the extinction of reinstated fear-conditioned responses and habituation of fear conditioning in healthy humans: a randomized controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; 218(3): 589-97.
- [109] Nesić J, Duka T, Rusted JM, Jackson A. A role for glutamate in subjective response to smoking and its action on inhibitory control. *Psychopharmacology (Berl)* 2011; 216(1): 29-42.
- [110] Ressler KJ, Rothbaum BO, Tannenbaum L, *et al.* Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy: use of D-cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61(11): 1136-44.
- [111] Nave AM, Tolin DF, Stevens MC. Exposure therapy, D-cycloserine, and functional magnetic resonance imaging in patients with snake phobia: a randomized pilot study. *J Clin Psychiatry* 2012; 73(9): 1179-86.

- [112] Bontempo A, Panza KE, Bloch MH. D-cycloserine augmentation of behavioral therapy for the treatment of anxiety disorders: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2012; 73(4): 533-7.
- [113] Kushner MG, Kim SW, Donahue C, et al. D-cycloserine augmented exposure therapy for obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 62(8): 835-8.
- [114] Siegmund A, Gollfels F, Finck C, et al. D-cycloserine does not improve but might slightly speed up the outcome of in-vivo exposure therapy in patients with severe agoraphobia and panic disorder in a randomized double blind clinical trial. *J Psychiatr Res* 2011; 45(8): 1042-7.
- [115] Guastella AJ, Dadds MR, Lovibond PF, Mitchell P, Richardson R. A randomized controlled trial of the effect of D-cycloserine on exposure therapy for spider fear. *J Psychiatr Res* 2007; 41(6): 466-472.
- [116] Kennedy AP, Gross RE, Whitfield N, Drexler KP, Kilts CD. A controlled trial of the adjunct use of D-cycloserine to facilitate cognitive behavioral therapy outcomes in a cocaine-dependent population. *Addict Behav* 2012; 37(8): 900-7.
- [117] Goff DC, Herz L, Posever T, et al. A six-month, placebo-controlled trial of D-cycloserine co-administered with conventional antipsychotics in schizophrenia patients. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 179(1): 144-50.
- [118] Yee BK, Bale E, Singer P, et al. Disruption of glycine transporter 1 restricted to forebrain neurons is associated with a procognitive and antipsychotic phenotypic profile. *J Neurosci* 2006; 26(12): 3169-81.
- [119] Karasawa J, Hashimoto K, Chaki S. D-Serine and a glycine transporter inhibitor improve MK-801-induced cognitive deficits in a novel object recognition test in rats. *Behav Brain Res* 2008; 186(1): 78-83.
- [120] Harada K, Nakato K, Yurimizu J, et al. A novel glycine transporter-1 (GlyT1) inhibitor, ASP2535 (4-[3-isopropyl-5-(6-phenyl-3-pyridyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]-2,1,3-benzoxadiazole), improves cognition in animal models of cognitive impairment in schizophrenia and Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol* 2012; 685(1-3): 59-69.
- [121] Tsai G, Lane HY, Yang P, Chong MY, Lange N. Glycine transporter 1 inhibitor, N-methylglycine (sarcosine), added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004; 55(5): 452-6.
- [122] Lane HY, Chang YC, Liu YC, Chiu CC, Tsai GE. Sarcosine or D-serine add-on treatment for acute exacerbation of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(11): 1196-204.
- [123] Lane HY, Huang CL, Wu PL, et al. Glycine transporter 1 inhibitor, N-methylglycine (sarcosine), added to clozapine for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006; 60(6): 645-9.
- [124] Adage T, Trillat AC, Quattropiani A, et al. *In vitro* and *in vivo* pharmacological profile of AS057278, a selective D-amino acid oxidase inhibitor with potential anti-psychotic properties. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18(3): 200-14.
- [125] Smith SM, Uslander JM, Yao L, et al. The behavioral and neurochemical effects of a novel D-amino acid oxidase inhibitor compound 8 [4H-thieno [3,2-b]pyrrole-5-carboxylic acid] and D-serine. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 328(3): 921-30.
- [126] Ferraris D, Duvall B, Ko YS, et al. Synthesis and biological evaluation of D-amino acid oxidase inhibitors. *J Med Chem* 2008; 51(12): 3357-9.
- [127] Hashimoto K, Fujita Y, Horio M, et al. Co-administration of a D-amino acid oxidase inhibitor potentiates the efficacy of D-serine in attenuating prepulse inhibition deficits after administration of dizocipine. *Biol Psychiatry* 2009; 65(12): 1103-6.
- [128] Gelfin E, Kaufman Y, Kom-Lubetzki I, et al. D-serine adjuvant treatment alleviates behavioural and motor symptoms in Parkinson's disease. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012; 15(4): 543-9.
- [129] Norris CM, Korol DL, Foster TC. Increased susceptibility to induction of long-term depression and long-term potentiation reversal during aging. *J Neurosci* 1996; 16(17): 5382-92.
- [130] Newcomer JW, Farber NB, Olney JW. NMDA receptor function, memory, and brain aging. *Dialogues Clin Neurosci* 2000; 2(3): 219-32.
- [131] Segovia G, Porras A, Del AA, Mora F. Glutamatergic neurotransmission in aging: a critical perspective. *Mech Ageing Dev* 2001; 122(1): 1-29.
- [132] Araki T, Kato H, Shuto K, Fujiwara T, Itoyama Y. Different age-related changes in NMDA and glycine receptors in the rat brain. *Environ Toxicol Pharmacol* 1996; 12(2): 103-7.
- [133] Osami Y, Shibata SB, Kanda S, et al. Downregulation of N-methyl-D-aspartate receptor zeta subunit (GluN1) gene in inferior colliculus with aging. *Brain Res* 2012; 1454: 23-32.
- [134] Liu P, Smith PF, Darlington CL. Glutamate receptor subunits expression in memory-associated brain structures: regional variations and effects of aging. *Synapse* 2008; 62(11): 834-41.
- [135] Villares JC, Stavale JN. Age-related changes in the N-methyl-D-aspartate receptor binding sites within the human basal ganglia. *Exp Neurol* 2001; 171(2): 391-404.
- [136] Potier B, Turpin FR, Sinet PM, et al. Contribution of the d-Serine-Dependent Pathway to the Cellular Mechanisms Underlying Cognitive Aging. *Front Aging Neurosci* 2010; 2: 1.
- [137] Haxaire C, Turpin FR, Potier B, et al. Reversal of age-related oxidative stress prevents hippocampal synaptic plasticity deficits by protecting D-serine-dependent NMDA receptor activation. *Aging Cell* 2012; 11(2): 336-44.
- [138] Miyoshi R, Kito S, Doudou N, Nomoto T. Age-related changes of strychnine-insensitive glycine receptors in rat brain as studied by *in vitro* autoradiography. *Synapse* 1990; 6(4): 338-43.
- [139] Billard JM. Ageing, hippocampal synaptic activity and magnesium. *Magnes Res* 2006; 19(3): 199-215.
- [140] Turpin FR, Potier B, Dulong JR, et al. Reduced serine racemase expression contributes to age-related deficits in hippocampal cognitive function. *Neurobiol Aging* 2011; 32(8): 1495-504.
- [141] Yang S, Qiao H, Wen L, Zhou W, Zhang Y. D-serine enhances impaired long-term potentiation in CA1 subfield of hippocampal slices from aged senescence-accelerated mouse prone/8. *Neurosci Lett* 2005; 379(1): 7-12.
- [142] Junjaud G, Rouaud E, Turpin F, Mothet JP, Billard JM. Age-related effects of the neuromodulator D-serine on neurotransmission and synaptic potentiation in the CA1 hippocampal area of the rat. *J Neurochem* 2006; 98(4): 1159-66.
- [143] Baxter MG, Bucci DJ, Gorman LK, Wiley RG, Gallagher M. Selective immunotoxic lesions of basal forebrain cholinergic cells: effects on learning and memory in rats. *Behav Neurosci* 1995; 109(4): 714-22.
- [144] Burgdorf J, Zhang XL, Weiss C, et al. The N-methyl-D-aspartate receptor modulator GLYX-13 enhances learning and memory in young adult and learning impaired aging rats. *Neurobiol Aging* 2011; 32(4): 698-706.
- [145] Thompson LT, Disterhoft JF. Age- and dose-dependent facilitation of associative eyeblink conditioning by D-cycloserine in rabbits. *Behav Neurosci* 1997; 111(6): 1303-12.
- [146] Billard JM, Rouaud E. Deficit of NMDA receptor activation in CA1 hippocampal area of aged rats is rescued by D-cycloserine. *Eur J Neurosci* 2007; 25(8): 2260-8.
- [147] Kochlamazashvili G, Bukalo O, Senkov O, et al. Restoration of synaptic plasticity and learning in young and aged NCAM-deficient mice by enhancing neurotransmission mediated by GluN2A-containing NMDA receptors. *J Neurosci* 2012; 32(7): 2263-75.
- [148] Nunes EA, MacKenzie EM, Rosolatos D, Perez-Parada J, Baker GB, Dursun SM. D-serine and schizophrenia: an update. *Expert Rev Neurother* 2012; 12(7): 801-12.
- [149] Kirkpatrick B, Messias E, Harvey PD, Fernandez-Egea E, Bowie CR. Is schizophrenia a syndrome of accelerated aging? *Schizophr Bull* 2008; 34(6): 1024-32.
- [150] Hashimoto K, Fukushima T, Shimizu E, et al. Decreased serum levels of D-serine in patients with schizophrenia: evidence in support of the N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(6): 572-6.
- [151] Calcia MA, Madeira C, Alheira FV, et al. Plasma levels of D-serine in Brazilian individuals with schizophrenia. *Schizophr Res* 2012; 142(1-3): 83-7.
- [152] Bendikov I, Nadri C, Amar S, et al. A CSF and postmortem brain study of D-serine metabolic parameters in schizophrenia. *Schizophr Res* 2007; 90(1-3): 41-51.
- [153] Hashimoto K, Engberg G, Shimizu E, Nordin C, Lindstrom LH, Iyo M. Reduced D-serine to total serine ratio in the cerebrospinal fluid of drug naive schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29(5): 767-9.

- [154] Kasai Y, Tachikawa M, Hirose S, Akanuma S, Hosoya K. Transport systems of serine at the brain barriers and in brain parenchymal cells. *J Neurochem* 2011; 118(2): 304-13.
- [155] Freret T, Billard JM, Schumann-Bard P, *et al*. Rescue of cognitive aging by long-lasting environmental enrichment exposure initiated before median lifespan. *Neurobiol Aging* 2012; 33(5): 1005-10.
- [156] Hering RL. Milacemide and other drugs active at glutamate NMDA receptors as potential treatment for dementia. *Ann N Y Acad Sci* 1991; 640: 237-40.
- [157] Ribeiro CS, Reis M, Panizzutti R, De MJ, Wolosker H. Glial transport of the neuromodulator D-serine. *Brain Res* 2002; 929(2): 202-9.

Received: November 18, 2013

Accepted: January 9, 2014