



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE BIOCÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA CELULAR E MOLECULAR

**EFEITOS DO ENVELHECIMENTO E DA INTEGRIDADE FUNCIONAL
DO CÓRTEX PRÉ-FRONTAL SOBRE A MEMÓRIA CONTEXTUAL E USO
DE ESTRATÉGIAS DE CODIFICAÇÃO**

Autor

Vânia Jofré Barragana

Orientador

Elke Bromberg

Porto Alegre, RS

Outubro, 2011



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE BIOCÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA CELULAR E MOLECULAR

**EFEITOS DO ENVELHECIMENTO E DA INTEGRIDADE FUNCIONAL
DO CÓRTEX PRÉ-FRONTAL SOBRE A MEMÓRIA CONTEXTUAL E USO
DE ESTRATÉGIAS DE CODIFICAÇÃO**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação Científica apresentado ao
Programa de Pós-Graduação em Biologia
Celular e Molecular como requisito da
obtenção do grau de Mestre.

Autor

Vânia Jofré Barragana

Orientador

Elke Bromberg

Porto Alegre, RS

Outubro, 2011

SUMÁRIO

1 CAPÍTULO 1	09
1.1 INTRODUÇÃO	10
1.1.1 Sistema nervoso e envelhecimento	10
1.1.2 Memória	14
1.1.3 Memória e envelhecimento	16
1.2 OBJETIVOS	19
1.2.1 Geral	19
1.2.2 Específicos	19
2 CAPÍTULO 2	20
2.1 ARTIGO CIENTÍFICO	21
3 CAPÍTULO 3	40
3.1 CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45

*Dedico a minha mãe Irma Jofré e a
memória do meu pai Vitoriano Barragana.*

AGRADECIMENTOS

Antes de tudo, agradeço a Deus por ter me dado essa oportunidade e por tudo que vivi durante esse tempo na conclusão do mestrado e por sempre ter estado ao meu lado, me dando forças, fé e esperança.

À minha orientadora Prof^a. Elke Bromberg por todos esses cinco anos de convivência, de muito aprendizado (desde a iniciação científica), pela amizade, por sempre ter me apoiado em tudo. Minha mãe acadêmica.

Ao meu pai Vitoriano Barragana, que mesmo não estando mais nesse plano, sempre me apoiou e incentivou que eu seguisse nos estudos e me guiou de cima durante essa jornada.

À minha mãe Irma Jofré que sempre ficou do meu lado me apoiando, me dando forças, me acalmando e ajudando sempre de alguma forma durante todo o tempo.

Ao meu tio Ricardo Jofré e tia Vanderléia Guedes que também sempre estiveram ao meu lado me dando forças, me tranquilizando e apoiando e auxiliando no que fosse possível.

À minha vó Irma Vera, que mesmo estando longe sempre está presente na minha vida e sempre rezando para que tudo terminasse bem.

Às alunas de iniciação científica e colegas de laboratório Raquel Paladini e Valentina Cará pela ajuda na etapa das coletas e pelo companheirismo. Sempre dispostas e prontas para ajudar.

Aos colegas do nosso laboratório pelo auxílio, companheirismo, amizade e anos de convivência (Bruno, Daiane, Elza, Gustavo, Márcio, Lúcia, Maurício, Arethusa, Vanessa, Betânia, Paola). Obrigada pelas tardes recheadas de bombas de chocolate e tortinhas de limão que me tranquilizaram muito.

A cada um dos meus voluntários jovens e idosos que participaram do estudo e disponibilizaram tempo e que me proporcionaram, sem dúvidas, a melhor etapa da minha pesquisa. Obrigada pelas tardes alegres que me proporcionaram e que me deram mais certeza de que é isso mesmo que quero seguir atuando.

Ao pessoal do Grupo RBS pelo grande auxílio, principalmente ao diretor da RBS Eventos, Claro Gilberto que disponibilizou uma sala para eu aplicar as tarefas com alguns voluntários, e à Bia Fraga e Rinaldo Abreu pelo marketing da minha pesquisa.

À Clarice Luz, Bruna Luz e Priscila Salvato pelo auxílio e colaboração na pesquisa.

Ao Prof. Felipe Dall Pizzol e Larissa Constantino pelo apoio, colaboração na pesquisa e por terem me acolhido em Criciúma.

À Prof^ª. Alessandra Pizzato e as alunas de iniciação científica Camila Fuhrer e Neuza Raupp pela colaboração na pesquisa e auxílio. Aprendi muito sobre nutrição.

Ao meu sobrinho Vinício Barragana e minha irmã Vera Barragana pelo apoio e pelo companheirismo.

Aos meus primos Henrique Cunha e Thiago Cunha que também sempre estiveram presentes.

Às minhas amigas que sempre estiveram ao meu lado, com palavras de incentivo e me auxiliando de alguma forma: Ketrin Soza, Érica Jaeger, Luiza Vargas, Juliana Galaschi, Lisiane Gianoti, Priscila de Castro, Luisa Ribeiro, Andressa Behenck, Alice Ribeiro e ao amigo Lucas Gonçalves pelos inúmeros auxílios acadêmicos.

A todas as pessoas acima citadas, que de uma maneira ou de outra, me ajudaram a crescer como pessoa e como profissional. Sem elas isso não seria possível. Meu “muito obrigada” de todo o meu coração.

RESUMO

Introdução: Reduções na memória contextual relacionadas à idade podem prejudicar o funcionamento diário dos idosos e têm um impacto importante na sua qualidade de vida. Assim, a compreensão dos correlatos neurobiológicos deste declínio da memória é importante para o estabelecimento de intervenções cognitivas eficazes em idosos saudáveis.

Objetivo: O presente estudo teve como objetivo investigar os efeitos do envelhecimento e da função do córtex pré-frontal (CPF) sobre o desempenho da memória contextual em condições diferentes de codificação em um paradigma experimental naturalista.

Métodos: Jovens ($n = 34$; $26,02 \pm 0,64$) e idosos ($n = 31$; $69,09 \pm 1,26$) do sexo masculino pareados por nível educacional. Os voluntários foram submetidos a uma tarefa de memória de reconhecimento de contexto (localização de objetos representados em diferentes salas de uma casa) com ou sem uma estratégia de codificação associativa. Além disso, o Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST) foi realizado para avaliar a integridade funcional do CPF.

Resultados: Os resultados para o desempenho da memória contextual mostrou efeitos significativos do envelhecimento e da estratégia de codificação. Os idosos tiveram um desempenho significativamente pior do que controles jovens na condição de codificação sem estratégia de codificação. A introdução da estratégia de codificação melhorou significativamente as pontuações do reconhecimento do contexto nos jovens e idosos. A associação significativa entre as pontuações WCST e o desempenho da memória contextual foram encontrados apenas nos idosos sem estratégia de codificação.

Conclusão: As principais conclusões indicam que os déficits na memória contextual e distúrbios da função do CPF estão relacionados com a idade, como indicado pelo WCST. No entanto, a memória contextual dos idosos melhorou, com o a introdução da estratégia de codificação associativa e tornou-se independente da pontuação no WCST, sugerindo a estratégia de codificação associativa pode atenuar os déficits do CPF.

Palavras-chave: envelhecimento, memória contextual, córtex pré-frontal, estratégia de codificação.

ABSTRACT

Background: Age related reductions in contextual memory can impair daily functioning of older adults and have an important impact on their quality of life. Thus, the understanding of the neurobiological correlates of this memory decline is important to the establishment of effective cognitive interventions in healthy older adults.

Objective: The current study was aimed to investigate the effects of aging and prefrontal cortex (PFC) function on contextual memory performance under different encoding conditions in a naturalistic experimental paradigm.

Methods: Young (n=34, aged 20 - 35 years) and older adult men (n=31; aged 54 - 87 years) matched for education completed a recognition memory task for context (location of objects depicted in different rooms of a house) with or without an incidental binding cue at encoding. In addition, Wisconsin Card Sorting Test (WCST) was carried out to assess PFC function.

Results: Results for contextual memory performance showed significant main effects of aging and encoding condition. Older adults performed significantly poorer than young controls in the encoding condition without incidental binding cue. The introduction of the incidental binding cue at encoding significantly improved the context recognition scores in young and older adults. A significant association between WCST scores and the performance for contextual memory were found only in the task without binding cue and just for the older adult men.

Conclusion: The main findings indicate that the age related deficits on contextual memory are associated to age related impairments of PFC function, as indicated by the WCST. However, contextual memory of older adults improved with cognitive support at encoding and became independent of the scores on WCST, suggesting that incidental associative binding instructions at encoding can mitigate PFC deficits.

Key words: aging, contextual memory, prefrontal cortex, encoding conditions.

1 CAPÍTULO 1

1.1 INTRODUÇÃO

1.1.1 Sistema nervoso e envelhecimento

O crescimento da população de idosos, em números absolutos e relativos, é um fenômeno mundial e está ocorrendo em um nível sem precedentes. Os idosos, particularmente os mais velhos, constituem o segmento que mais cresce da população brasileira (Lima-Costa, 2003). Estas alterações demográficas têm sido consideradas como um sinal de desenvolvimento e uma conquista para a saúde pública, pois almejar vida longa é uma aspiração legítima de todo ser humano (Gawryszewski, 2010).

A questão do envelhecimento vem ganhando representatividade visto o prolongamento da expectativa de vida da população e conseqüente crescimento do número de idosos em todo o mundo. No entanto, essas mudanças não vieram acompanhadas da melhoria da qualidade de vida desses idosos. Entre os problemas que contribuem para a má qualidade de vida dos indivíduos, encontra-se o declínio cognitivo (Mota, 2008).

A fragilidade cognitiva está emergindo como uma das maiores ameaças à saúde do século XXI. Certamente existe alguma interação entre as doenças do envelhecimento e o envelhecimento normal, pois o aparecimento dessas doenças aumenta com a idade. No entanto, existem diferenças importantes entre o declínio cognitivo devido a doenças neurodegenerativas, que são mais prevalentes em idosos, e os déficits de memória que surgem em idosos saudáveis. Ao contrário de doenças neurodegenerativas, alterações cognitivas associadas com a senescência não estão ligadas a lesões cerebrais evidentes ou uma perda significativa de neurônios (Hof et al., 2002; Hof & Morrison, 2004) embora o envelhecimento normal possa ser acompanhado por alguma perda de elementos neuronais, incluindo mudanças na ramificação de axônios, e ou em número ou tamanho das espinas dendríticas (Foster, 2002). Mais importante pode ser o fato de que o envelhecimento está associado a uma mudança na eficiência de transmissão do estímulo nervoso através de estruturas neurais. As propriedades de transmissão dos neurônios e a sua conectividade funcional determinam a fidelidade do processamento sensorial, a capacidade computacional e a confiabilidade do sinal. Assim, uma diminuição da transmissão através de uma estrutura cerebral ou uma mudança na

capacidade de modificar conexões sinápticas pode constituir uma alteração funcional que pode formar a base para o declínio cognitivo durante o envelhecimento (Kumar & Foster, 2007).

Embora alterações funcionais e anatômicas do encéfalo sejam características do envelhecimento, o declínio cognitivo não deve ser considerado um processo inevitável (Allen et al., 2005). Estudos realizados com idosos mostram que o desempenho dos mesmos em tarefas cognitivas pode ser bastante heterogêneo. Dentre os aspectos que parecem determinar esta heterogeneidade estão o ambiente, estilo de vida, cultura, grau de escolaridade, atividade física e hábitos alimentares dos idosos, os quais influenciam aspectos morfológicos, como o volume cerebral, e funcionais, como a reserva cognitiva dos idosos (Ávila & Bottino, 2008; Valenzuela et al., 2007).

Recentes descobertas sugerem que os sistemas de ordem superior do cérebro tornam-se menos eficientes com a idade, com algum grau de desconexão entre áreas do cérebro que normalmente funcionam em conjunto nos jovens (Bishop, Lu & Yankner, 2010).

Os mecanismos envolvidos na plasticidade do sistema nervoso são usados para suporte da cognição e alguns desses processos são afetados durante o envelhecimento normal. Notavelmente, as funções cognitivas que dependem do lobo temporal medial e córtex pré-frontal (CPF), tais como aprendizagem, memória e função executiva, mostram declínio considerável relacionado à idade. Portanto, não é surpresa que vários mecanismos neurais nessas áreas do cérebro também parecem ser particularmente vulneráveis durante o processo de envelhecimento.

Em indivíduos saudáveis uma maior ativação frontal com o avanço da idade é considerada como um marcador da resposta compensatória do cérebro aos desafios colocados pelo declínio de estruturas neurais. Dados disponíveis sugerem que a capacidade de utilizar este mecanismo é reforçada através do empenho e exercício cognitivo (Park et al., 2009).

A regressão na arborização dendrítica e na densidade de espinas dendríticas em neurônios corticais parece estar relacionada aos primeiros sinais de déficit de aprendizagem e memória observados no envelhecimento normal (Scheibel et al., 1975; Nakamura et al., 1985; De Brabander et al., 1998; Dickstein et al., 2007). Há três mecanismos possíveis para diminuição da força sináptica: (1) perda de contatos sinápticos, (2) diminuição da liberação do transmissor, e (3) redução da capacidade de resposta pós-sináptica ao transmissor (Kumar & Foster, 2007).

É importante salientar ainda a existência de relação entre as alterações dendríticas e os efeitos pós-sinápticos dos neurotransmissores. Alterações neuronais que ocorrem durante o envelhecimento têm um profundo efeito sobre a distribuição de neurofilamentos e impacto importante sobre parâmetros colinérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos e glutamatérgicos. Alterações nestes sistemas modificam os mecanismos subjacentes aos processos cognitivos, predispondo a disfunções (Gazzaley et al., 1996; Morrison et al., 1997; Hof et al., 2002).

Mais de cem anos atrás, Ribot propôs que a memória é codificada por mudanças nas conexões entre “elementos nervosos” do cérebro e torna-se estabilizado (resistente a interrupção) durante os primeiros minutos após a sua aquisição (Ribot, 1882). A confirmação deste primeiro conceito, e descrições de como o segundo poderia ser realizado, não veio rapidamente. Não foi antes de 1973, e o advento de potenciação de longa duração (LTP – Long-term potentiation, em inglês) (Bliss & Lomo, 1973), demonstrou que as sinapses possuíam a capacidade esperada de alterações rápidas e persistentes em termos de eficácia. A descoberta subsequente que a potenciação é vulnerável a interrupções durante alguns minutos após a indução (Arai et al., 1990; Barrionuevo et al., 1980), a LTP foi dotada como o terceiro membro de uma combinação pouco provável de propriedades requeridas para um substrato de memória: especificidade sináptica, extraordinária estabilidade, e um processo de consolidação de rápido início. A relação entre LTP e memória foi reforçada por evidências de que a LTP ocorre no processo de aprendizagem (Roman et al., 1987). Com evidências deste tipo, um grupo considerável de investigadores começou a utilizar a LTP como um representante na busca dos processos celulares que codificam e consolidam a memória. A LTP ocorre em diferentes estruturas do cérebro e a LTP hipocampal é a mais explorada detalhadamente (Lynch et al., 2008).

Alguns padrões de atividade sináptica no sistema nervoso central produzem um aumento na sinapse de longa duração conhecida como LTP, enquanto que padrões que produzem um decréscimo na sinapse de longa duração chamam-se depressão de longa duração (LTD – Long-term depression, em inglês). LTP e LTD são termos amplos que descrevem apenas a direção da alteração da eficácia sináptica; na realidade, diferentes mecanismos moleculares e celulares podem estar envolvidos na produção de LTP e LTD nas diferentes sinapses (Sheng & Kim, 2002).

Os efeitos de alterações morfológicas, propriedades biofísicas e conexões sinápticas de neurônios na plasticidade durante o envelhecimento pode ser avaliada

através da alteração na LTP e na LTD associada à idade. A LTP pode ser dividida em uma fase de indução (early-phase LTP, em inglês) e uma fase de manutenção (late-phase LTP) (Burke & Barnes, 2006). A fase de indução envolve a associação temporal de liberação de glutamato pré-sináptica com a despolarização pós-sináptica – necessário para deslocar magnésio do canal dos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) – o que resulta em um aumento de cálcio intracelular (Bliss & Collingridge, 1993). A manutenção de LTP é a expressão contínua do aumento da eficácia sináptica que persiste após a indução por uma estimulação de alta frequência (Collingridge & Bliss, 1987;. Bashir et al, 1994).

Muitas investigações têm focado na modificação da transmissão sináptica no hipocampo, devido ao fato de que a plasticidade sináptica é um dos modelos mais importante para o mecanismo de memória. Dentre os mecanismos relacionados ao envelhecimento que poderiam afetar as principais formas de plasticidade sináptica de longa duração (LTP e LTD) está a alteração da homeostase do cálcio (Kumar & Foster, 2007).

Em geral, o envelhecimento está associado a uma mudança na plasticidade sináptica que favorecem a LTD e dificultam a LTP (Kumar & Foster, 2007). De fato, o prejuízo na LTP pode começar na meia-idade (Rex et al., 2005). Tem sido sugerido que a mudança na plasticidade sináptica, favorecendo a LTD mais que a LTP, contribui para a diminuição da transmissão sináptica observadas em animais com idade avançada (Foster, 1999).

Embora a LTP tenha sido considerada de importância central na formação de memória de curta duração, evidências mais recentes demonstram não ser este o único processo, havendo inclusive formação de memórias que prescindem da LTP (Izquierdo, 2003).

A morfologia dos neurônios do córtex pre-frontal parece ser mais vulnerável aos efeitos do envelhecimento do que os neurônios do hipocampo. De fato, mudanças de regiões específicas na morfologia dendrítica, conectividade celular, desregulação de cálcio, expressão gênica, ou outros fatores que afetam a plasticidade e, finalmente, alteram a dinâmica da rede de conjuntos neurais que sustentam a cognição parecem ser os mais relacionados com os prejuízos comportamentais no envelhecimento (Burke & Barnes, 2006).

Considerando que a expectativa média de vida está aumentando em todo o mundo, entender os mecanismos cerebrais que são responsáveis pelo comprometimento

cognitivo relacionado com a idade, e encontrar agentes terapêuticos que possam limitar esse declínio, torna-se cada vez mais importante (Burke & Barnes, 2006).

1.1.2 Memória

Os mecanismos mais importantes, através dos quais o ambiente altera o comportamento são a aprendizagem e a memória. Aprendizagem é o processo pelo qual adquirimos conhecimento sobre o mundo, enquanto a memória é o processo pelo qual esse conhecimento é codificado, armazenado e, posteriormente, evocado. Muitos comportamentos importantes são aprendidos. Na verdade, somos o que somos em grande parte por causa do que aprendemos e do que nos lembramos. Nós aprendemos as habilidades motoras que nos permitam dominar o nosso meio ambiente, e nós aprendemos línguas que nos permitem comunicar o que temos aprendido, transmitindo assim as culturas que podem ser mantidas ao longo de gerações (Kandel, 2000).

Podemos classificar as memórias quanto à sua modalidade: a memória implícita e a memória explícita. A memória implícita, conhecida também como memória não declarativa, se refere a informações sobre como executar algo, é uma memória que é recordada inconscientemente e é tipicamente envolvida na formação reflexiva. A memória explícita, ou memória declarativa, refere-se ao conhecimento factual de pessoas, lugares e coisas. Esta memória é recordada por um esforço deliberado e consciente, e é altamente flexível e envolve a associação de várias informações (Kandel, 2000). Em contraste, a memória implícita é mais rígida e intimamente ligada às condições originais de estímulo em que a aprendizagem ocorreu.

A memória explícita pode ser classificada como episódica (memória para eventos e experiência pessoal) ou semântica (a memória para fatos). A memória episódica é relativa a lembrança de coisas e eventos associados a um tempo ou lugar em particular. Refere-se à informação com contexto espacial e temporal específico, exemplo: A lembrança dos episódios ocorridos durante uma festa na infância ou do conteúdo de uma determinada conversa. A memória semântica é um tipo de memória de longo prazo que envolve o conhecimento de objetos, fatos e conceitos, bem como palavras e seus significados. Ela inclui a nomeação de objetos, as definições de palavras faladas, e fluência verbal (Kandel, 2000).

Tanto a memória declarativa semântica, quanto a episódica, são resultado de pelo menos quatro tipos de processamento: codificação, consolidação, armazenamento e evocação. A codificação se refere a aquisição da informação e faz parte do processo denominado aprendizagem. A extensão e a natureza dessa codificação são extremamente importantes para determinar o quanto o material aprendido será lembrado em momentos posteriores. Para uma memória persistir e estar bem lembrada, a informação recebida deve ser codificada completa e profundamente. A atividade do córtex pre-frontal está particularmente associada com o processo de codificação (Kandel, 2000).

A evocação de uma informação caracteriza-se por um processo complexo e ativo determinado por fatores conscientes ou inconscientes, motivados por contextos de natureza variada ou simplesmente pela tarefa de lembrar-se do material apropriado (Bezerra, 2006). O processo de recordação tem sido relacionado a regiões específicas do cérebro dependendo da natureza da informação a ser evocada, tais como o córtex pré-frontal lateral, córtex temporal, córtex parieto-occipital medial, cíngulo anterior e cerebelo (Cabeza & Nyberg, 2000).

Por necessidades de pesquisa, muitos profissionais utilizam testagens para verificar os prejuízos nas funções cognitivas, em particular a memória, por ser o principal correlato de alteração cerebral e também por essa função ser mais acessível à mensuração (Cunha, 2000). Sabe-se que as memórias sofrem influências fisiológicas e ambientais em seu desempenho conforme a idade. Um dado bem aceito pelos pesquisadores é que a memória explícita é mais sensível aos efeitos do envelhecimento do que a memória implícita (Yassuda, 2005).

Sabe-se que as alterações de memória associadas à idade são mais pronunciadas em tarefas de memória episódica que requerem evocação livre e a recordação do contexto no qual o evento/informação ocorreu (Grady & Craik, 2000; Freitas et al., 2008). Embora os idosos saibam que um determinado evento ocorreu ou tenham conhecimento de um fato específico, eles são menos hábeis em recordar onde ou quando o evento aconteceu, como adquiriram o conhecimento sobre ele e quais as características ou atributos da situação de aprendizado. Esse tipo de memória, que parece ser especialmente suscetível aos efeitos negativos do envelhecimento, tem sido referido como memória contextual (Johnson et al., 1993).

Além da caracterização das alterações de memória no envelhecimento, a possibilidade de reversão de tais déficits tem constituído um interessante e promissor campo de pesquisa nas neurociências.

1.1.3 Memória e envelhecimento

A memória e a aprendizagem andam juntas sempre, mesmo no envelhecimento, pois novas informações e rotinas são inseridas na vida de cada indivíduo e elas devem ser armazenadas para uso posterior. Dentre as memórias mais prejudicadas e que afetam de forma importante a qualidade de vida dos idosos está a memória episódica, a qual depende do resgate e reconhecimento de informações, bem como da organização de novas estratégias (Avila et al., 2008).

Alterações sensoriais (Diniz et al., 2008; Correa, 2008), alterações de atenção (Kallus et al., 2005) e alterações no lobo frontal (Possin et al., 2009) no envelhecimento podem alterar a eficiência da memória e da aprendizagem.

Apesar de freqüentes, os déficits de memória associados ao envelhecimento não são evidenciados em todos os sistemas de memória de forma igualitária. Os efeitos negativos do envelhecimento sobre a memória contextual vêm sendo relatados por inúmeros estudos que utilizam diferentes tipos de contextos, como o temporal (Fabiani & Friedman, 1997; Trott et al., 1999), o espacial (Cherry & Jones, 1999), e o perceptivo (Rahhal, May & Hasher, 2002), os quais, de forma geral, requerem a realização de julgamentos em relação à quando, onde e por qual via sensorial os itens foram adquiridos (Freitas et al., 2008).

Entretanto, trabalhos com idosos têm atribuído ao lobo frontal, e às suas alterações funcionais e estruturais relacionadas ao envelhecimento, o principal papel nos déficits de memória contextual, uma vez que as operações necessárias para a realização do vínculo entre o item e o contexto parecem ser suportadas principalmente pelo CPF (Glisky et al., 2001; Wegesin et al., 2000). Os déficits cognitivos relacionados ao lobo frontal podem não ser resultado de uma perda irreversível das funções deste sistema.

A função executiva (FE) é dependente do lobo frontal e responsável pelo planejamento, solução de problemas, tomada de decisões, controle inibitório e flexibilidade cognitiva (Pennington et al., 1991; Lezak et al., 2005). Simples decisões

diárias perdem sua eficácia quando ocorrem alterações do lobo frontal, uma das estruturas corticais mais sensíveis ao envelhecimento (Possin et al., 2009).

O termo FE designa os processos cognitivos de controle e integração destinados à execução de um comportamento dirigido a objetivos, necessitando de subcomponentes como atenção, programação e planejamento de seqüências, inibição de processos e informações concorrentes e monitoramento. O lobo frontal, particularmente o CPF, tem sido relacionado com essas funções (Kristensen, 2006). No envelhecimento, tanto normal quanto patológico, as funções executivas tendem a estar prejudicadas (Banhato & Nascimento, 2007).

Uma maneira de medir a função executiva é com a tarefa de classificação de cartas Wisconsin (WCST – Wisconsin Cards Sorting Task), a qual utilizamos no presente estudo como um indicador da integridade do lobo frontal, pois com esta tarefa medimos a função executiva dos nossos voluntários (Burke & Barnes, 2006).

As áreas do neocórtex que parecem ser especializadas para a evocação do conhecimento episódico de longo prazo são as áreas de associação dos lobos frontais. Estes áreas pré-frontais trabalham com outras áreas do neocórtex para permitir a lembrança de quando e onde ocorreu um evento passado. Um sintoma particularmente notável em pacientes com danos no lobo frontal é a sua tendência a esquecer como a informação foi adquirida, um déficit chamado amnésia da fonte. Uma vez que a capacidade de associar um pedaço da informação com a hora e o local em que foi adquirido está no cerne de como exatamente nos lembramos os episódios individuais de nossas vidas, um déficit na fonte de informação interfere drasticamente com a precisão da recordação de conhecimentos episódicos (Kandel, 2000).

Evidências empíricas mostram que esses déficits podem ser amenizados, ou até mesmo revertidos, em situações de teste nas quais os idosos são encorajados a fazer uso de todos os recursos estratégicos disponíveis (Dywan et al., 2001; Glisky et al., 2001; Logan et al., 2002; Freitas et al., 2008). Entretanto, a maioria das memórias é adquirida de forma incidental, ou seja, sem que se tenha qualquer intenção de recordá-las posteriormente.

A região do CPF é considerada crítica para a memória contextual por causa de seu papel nas funções executivas e organizacionais. Durante a codificação, o CPF é usado para organizar as informações recebidas, reforçando assim, uma melhora no vínculo com o hipocampo, outra estrutura importante no processo de codificação da informação (Johnson et al, 1993; Moscovitch, 1992). O papel do CPF na memória contextual é

apoiado por evidências de que idosos geralmente apresentam um maior déficit para a memória contextual do que para a memória de reconhecimento do objeto (Butters et al., 1994; Janowsky, Shimamura, & Squire, 1989; Milner, Corsi, & Leonard, 1991).

Da mesma forma, estudos de neuroimagem têm mostrado que CPF é ativado mais durante a recuperação da memória contextual do que para a memória do reconhecimento de itens, incluindo a recuperação de ordem temporal, localização, espacial, e modalidade de apresentação (Cabeza, Locantore, & Anderson, 2003; Cabeza et al, 1997; Hayes et al., 2004; Kostopoulos & Petrides, 2003).

A importância da investigação e da constatação da reversão de possíveis déficits cognitivos associados ao envelhecimento, sustentada nas abordagens que priorizam os ganhos ocorridos nessa etapa do ciclo vital, reside principalmente na possibilidade de criar formas de intervenção e de adaptação das capacidades cognitivas dos idosos às demandas sociais e ambientais (Parente & Wagner, 2006).

A tarefa utilizada neste estudo (Balardin et al., 2008) para a investigação da memória contextual dos voluntários jovens e idosos foi composta de fotos de objetos alocados em dois ambientes distintos: uma sala de estar e um escritório. Esta tarefa, além de incluir procedimentos de controle de apresentação do material, como seleção randômica e supressão de interferências semânticas, permite fazer previsões práticas a respeito do impacto das dificuldades no desempenho cognitivo dos sujeitos. A utilização de fotos de objetos inseridos em ambientes plausíveis e o caráter incidental da testagem de memória representam uma tentativa de se reproduzir uma situação o mais próxima possível da vida real dos sujeitos. Dessa forma, acredita-se que a tarefa utilizada neste estudo avalie o desempenho funcional da memória dos sujeitos.

O presente trabalho investiga os efeitos do envelhecimento e a função do lobo frontal no desempenho da memória contextual em condições diferentes de estratégias de codificação.

2 OBJETIVOS

2.1.1 Geral

O objetivo deste estudo foi investigar os efeitos do envelhecimento e do funcionamento do CPF sobre a memória contextual dos jovens e idosos, e como esta associação poderia ter relações com estratégias associativas em codificação.

2.1.2 Específicos

1. Avaliar o efeito do envelhecimento na função do CPF;
2. Analisar o efeito do envelhecimento sobre a memória contextual incidental e sobre a utilização de estratégias de codificação associativa;
3. Verificar a relação entre envelhecimento, memória contextual, utilização de estratégias de associação e função do CPF.

2 CAPÍTULO 2

2.1 ARTIGO CIENTÍFICO

Incidental associative binding instructions at encoding can mitigate the effects of age-related prefrontal cortex deficits on contextual memory of healthy older adults.

Vânia Jofré Barragana; Raquel Munhoz Paladini; Valentina Metsavaht Cara; Irani Argimon; Elke Bromberg.

(Periódico escolhido: Gerontology: International Journal of Experimental, Clinical, Behavioural and Technological Gerontology)

Title: Incidental associative binding instructions at encoding can mitigate the effects of age-related prefrontal cortex deficits on contextual memory of healthy older adults.

Running head: Encoding instructions can mitigate prefrontal cortex deficits on contextual memory in healthy aging.

Vânia Jofré Barragana^{ac}; Raquel Munhoz Paladini^{ac}; Valentina Metsavaht Cara^{ac}; Irani Argimon^b; Elke Bromberg^{abc*}.

a Neurobiology and Developmental Biology Laboratory, Faculty of Biosciences, Pontifical Catholic University, Porto Alegre, RS, Brazil.

b Institute of Geriatrics and Gerontology, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

c National Institute for Translational Medicine (INCT-TM), RS, Brazil.

***Corresponding author:** Neurobiology and Developmental Biology Laboratory, Faculty of Biosciences, Pontifical Catholic University, Av. Ipiranga, 6681, Prédio 12D, Sala 34, 90619-900
Porto Alegre, RS, Brazil.
E-mail address: bromberg@pucrs.br (E. Bromberg).

Key words: aging, contextual memory, prefrontal cortex, encoding conditions

Abstract

Background: Age related reductions in contextual memory can impair daily functioning of older adults and have an important impact on their quality of life. Thus, the understanding of the neurobiological correlates of this memory decline is important to the establishment of effective cognitive interventions in healthy older adults.

Objective: The current study was aimed to investigate the effects of aging and prefrontal cortex (PFC) function on contextual memory performance under different encoding conditions in a naturalistic experimental paradigm.

Methods: Young (n=34, aged 20 - 35 years) and older adult men (n=31; aged 54 - 87 years) matched for education completed a recognition memory task for context (location of objects depicted in different rooms of a house) with or without an incidental binding cue at encoding. In addition, Wisconsin Card Sorting Test (WCST) was carried out to assess PFC function.

Results: Results for contextual memory performance showed significant main effects of aging and encoding condition. Older adults performed significantly poorer than young controls in the encoding condition without incidental binding cue. The introduction of the incidental binding cue at encoding significantly improved the context recognition scores in young and older adults. A significant association between WCST scores and the performance for contextual memory were found only in the task without binding cue and just for the older adult men.

Conclusion: The main findings indicate that the age related deficits on contextual memory are associated to age related impairments of PFC function, as indicated by the WCST. However, contextual memory of older adults improved with cognitive support at encoding and became independent of the scores on WCST, suggesting that incidental associative binding instructions at encoding can mitigate PFC deficits.

Introduction

Memory complaints are common in a large portion of people over 60 years. Among the most affected memory types are those related to specific events, known as episodic memory. The main feature of episodic memory is that a person can remember the time and place of occurrence of the event in question, or recollect how the knowledge about a certain fact was acquired and what features or attributes were related to the learning situation [1]. The spatiotemporal, perceptual and affective attributes that constitute the episodic memory are termed contextual memory [2]. This type of memory seems to be especially susceptible to the negative effects of aging, as indicated by many studies [3, 4, 5, 6]. Age related reductions in contextual memory can impair daily functioning of older adults and have an important impact on their quality of life [7]. Thus, the understanding of the neurobiological correlates of this memory decline is important to the establishment of effective cognitive interventions in healthy older adults.

Recently a naturalistic experimental paradigm, using objects depicted in different rooms of a house, was developed to investigate the effects of different encoding conditions on contextual memory [8]. The association of an object with a location plays an important role in establishing perceptual continuity within the dynamic environments of everyday experiences [9] and plays an essential role in the formation of coherent episodic memory representations. In this contextual memory task, cognitive support was manipulated during incidental encoding by presenting an object-location binding cue (high cognitive support) or an object-property cue (low cognitive support). Previous studies indicated that the high cognitive support condition was able to improve performance of healthy young and older adults, but subclinical depressed patients showed a somewhat lesser benefit [8] and that Parkinson's disease patients could not take any advantage of the object-location binding cue [10]. However, these studies had not directly assessed how the object-location binding cue could be improving memory in healthy older adults, an important information for future research with this memory task. Although considerable evidence points to retrieval as a source of contextual and episodic memory problems in aging [7, 11, 12], it must be considered that a well-encoded information is easier to retrieve [13] and that the modulation of encoding is an important tool in cognitive interventions [14, 15].

Contextual memory has been consistently associated with prefrontal function, both in healthy [1, 16, 17] and pathological conditions [18, 19, 20]. As suggested by Siedelki and collaborators [21], contextual memory performance is highly dependent on domain general abilities of prefrontal cortex (PFC) function (eg. executive function, attention, working memory). Although the binding of different components of episodic memory has been ascribed to the hippocampus [2, 22], PFC is believed to be responsible for the strengthening of this binding due to its function in organizing incoming information during encoding [2, 23]. Thus, the decline in contextual memory found in older adults seems to be related to the negative effects of aging on this brain structure [24, 25]. However, the precise contribution of PFC on contextual memory remains unclear and it should be noted that the great majority of neuroimaging studies that gives support to the PFC involvement in contextual memory had examined brain activity only at intentional encoding or retrieval [26, 27, 28]. Moreover, previous literature suggests that different processes or strategies were engaged by young and older adults during the encoding of contextual features [29], and that age related changes in contextual memory are related to a greater reliance on domain general abilities of PFC [1; 16, 30, 31].

The current study was aimed to investigate the effects of aging and PFC function on contextual memory performance under different encoding conditions in the naturalistic experimental paradigm described above. Frontal lobe function was assessed with Wisconsin Card Sorting Test (WCST). WCST is one of the most widely used tasks to assess frontal lobe function [32], and measures general domain abilities that sub serve different cognitive functions [32, 33, 34, 35], including memory processing . We hypothesized that: (1) Age related frontal lobe function would be related to the performance in the contextual memory task; (2) the provision of high cognitive support at encoding would increase memory performance even in the presence of decreased frontal lobe function.

Methods

Participants

Participants were 68 healthy men recruited in the community (Porto Alegre, Brazil). They were divided into two groups according to their age: younger adults (n=34; aged 20 - 35 years) and older adults (n=31; aged 54 - 87 years). Exclusion criteria included current or previous use of toxic substances or drugs, current use of psychotropic medication, major unstable medical illnesses, neurological disorders known to have significant effects on cognition, scores on the Beck Depression Inventory (BDI, adapted and validated in Brazil by Cunha [36]) compatible with moderate to severe depression symptoms (>16) and cognitive impairment as evidenced by a Mini-Mental Status Examination (MMSE) score <24 [37]. All participants were required to abstain from alcohol use 24 hours before testing and none of them was cigarette smoker. This study was approved by the Research Ethics Committee of Pontifical Catholic University, Porto Alegre, RS, Brazil and all participants gave informed consent before beginning of the procedures.

Neuropsychological Measures

The Wisconsin Card Sorting Test (WCST) [38] was applied to the participants [using the WCST -64 Computer Version for Windows Research Edition (Psychological Assessment Resources Inc., Florida)] to assess PFC function, since it covers a variety of PFC processes (concentration, attention, planning, organization, cognitive flexibility, inhibition of impulsive responding and working memory) and is a classic measure of the function of this structure [32, 33, 34, 35]. Based on previous research and factor analysis of the WCST [3], the number of categories completed was used as WCST index. The Backwards Digit Span [38] was used as a distractor between the training and testing session of the contextual memory task.

Memory Task

The materials and procedures for the assessment of the recognition memory for context have been described elsewhere [8, 10]. In brief, this contextual memory task requires participants to remember the location in which a particular object was depicted. Thus, it involved photographs of a large number of objects from different semantic categories (household appliances, tools, toys, and clothing) placed in 2 locations: a living room and an office. A total of 32 objects were used as critical stimuli for the memory task; 16 of these were used during the study phase, and 16 served as distracters. For the study session, participants of each group (younger or older adults) were systematically assigned to 1 of 2 encoding conditions by the date of their recruitment in the study. These conditions relied on the judgment of each photograph with a 2-choice question: (a) concerning how much they use the object in daily activities (incidental binding cue absent) and (b) how well each object fits in the room (incidental binding cue present). Thus, there were 4 experimental subgroups: younger adults without incidental binding cue, younger adults with incidental binding cue, older adults without incidental binding cue and older adults with incidental binding cue. The incidental binding cue strategy should facilitate memory for context because participants were encouraged to integrate information about the item and context at encoding. Participants saw 16 pictures in this session and were unaware that a test session would follow. After a 5-minute interval, in which participants were engaged in a distracting activity (backwards digit span), the memory test was given. The participants were shown 32 photographs in this session: each of the 16 studied objects (8 in the same context and 8 in the other context in relation to the study phase) and 16 unstudied objects, equally divided between the living room and the office. Participants responded verbally as to whether the object was old (one they had seen in the study session) or new (one they had not seen in the study session). If they indicated the object was a previously presented one, 2 consecutive photographs of the object in each location were depicted on the computer screen and participants then made a context memory judgment, indicating in which of the 2 locations the object had appeared in the study session. Only the context memory judgment of objects correctly recognized as old were used to calculate the context recognition score (number of objects attributed to the correct context divided by the number of objects correctly identified as old).

Data Analysis

All data are expressed as means \pm standard error of the mean (SEM). Demographic and neuropsychological data were analyzed with independent sample t-tests. Recognition memory scores for context (proportion of objects attributed to the correct context considering the number of objects correctly identified as previously presented) were analyzed with a mixed-design analysis of variance (ANOVA) to examine differences between groups and encoding conditions. Tukey's post hoc tests were performed for multiple comparisons among group means. Analysis of covariance was used to check for effects of neuropsychological measures of PFC function (WCST) on contextual memory. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

Table 1 summarizes the demographic and neuropsychological characteristics of subjects in the young and older adults groups. As expected, age was significantly higher in the older group [$t = 23.13$, $df = 63$, $p < 0.01$]. Groups did not differ in years of education [$t = 1.0$, $df = 63$, $p = 0.32$] and BDI scores [$t = -2.03$, $df = 63$, $p = 0.83$]. However, older adults scored lower than young controls on the MMSE [$t = -2.76$, $df = 63$, $p < 0.01$]. The t-tests also indicated significant differences between experimental groups on the number of categories completed on the WCST [$t = 3.75$, $df = 63$, $p < 0.01$] as well as on the scores on backward digit span [$t = -3.11$, $df = 63$, $p < 0.01$]. Each experimental group was subdivided in two, according to the different versions of the contextual memory task. No significant differences were found for demographic and neuropsychological variables between the young adult subgroups (all $p > 0.05$) or between the older adult subgroups (all $p > 0.05$).

Recognition performance for contexts can be found in Figure 1. There were significant main effects of age [$F_{(1,61)} = 24.91$, $p < 0.001$] and encoding condition [$F_{(1,61)} = 46.21$, $p < 0.01$], but no significant interactions between them [$F_{(1,61)} = 0.06$, $p = 0.79$]. Tukey's post hoc tests revealed that the older adults performed significantly poorer than young controls in the encoding condition without incidental binding cue

[$p < 0.01$]. The introduction of the incidental binding cue at encoding significantly improved the context recognition scores in young [$p < 0.01$] and older adults [$p < 0.01$]. However significant differences between groups remained even with the introduction of the incidental binding cue at encoding [$p < 0.01$], indicating that older adults were not able to match their performance to young adults.

To further explore the evident differences between young and older participants in the context recognition task we examined whether these differences would remain after taking into account the between group differences in the Wisconsin Card Sorting Test (WCST), which was applied to the participants to assess PFC function. Independent analyses of covariance (ANCOVAs) were carried out for the different versions of the contextual memory task (with or without the incidental binding cue at encoding). The ANCOVAs revealed that the completed categories on the WCST had a significant effect as a covariate only in the contextual memory performance without incidental binding cue [$F_{(1,30)} = 5.14, p = 0.031$]. The resulting adjustment of the mean did eliminate differences in contextual memory task performance between young and older adults [$F_{(1,30)} = 3.69, p = 0.064$]. To investigate the direction of the PFC function effects on contextual memory we performed a linear regression analysis, including young and older adults results, and found a significant association between the performance in the context recognition task without binding cue and the number of completed categories on the WCST [$B = 5.13, p < 0.001$]. The results obtained in this regression analysis and the significantly lower scores on WCST seen for older adults ($p < 0.01$) suggest that poorer PFC function is associated with the contextual memory impairment of older adults. To check this assumption we performed independent linear regressions for young and older adults. A significant association between WCST scores and the performance in the context recognition task without binding cue was found for the older adults [$B = 4.87, p = 0.038$], but not for the younger adults [$p = 0.35$].

Discussion

The current study examined the effects of aging and PFC function (assessed with the WCST) on contextual memory performance under different encoding conditions.

The main findings indicate that the age related deficits on contextual memory are associated to age related impairments of PFC function, as indicated by the WCST. However, contextual memory of older adults improved with cognitive support at encoding and became independent of the scores on WCST, suggesting that incidental associative binding instructions at encoding can mitigate PFC deficits.

The results obtained for the contextual memory task in the present study are in line with prior literature on this experimental paradigm [8] and reinforce findings of contextual memory deficits in aging [40]. The impairment found for the older adults in the contextual memory was more pronounced in the task without incidental binding cue (the orienting instruction focused subjects attention on the central item), in which a performance close to chance was observed. Behavioral [8, 29, 31] and neuroimaging [41] studies suggest that older adults are impaired in spontaneously bind item and context, preventing them to form a coherent memory trace. Since the nature of the recognition paradigm used in the current study did not require subjects to use self-initiated intentional strategies (which could contribute to the successful performance), the deficit in item and context binding became evident.

It is important to highlight that the performance on the contextual memory without binding cue was associated to the WCST scores only in older adults. Thus, contextual memory performance in older adults seems to be related to the degree of PFC dysfunction. This result is in accordance with previous studies [1, 16, 30] and indicates that the establishment of effective cognitive interventions in aging must consider the compensation of frontal lobe function deficits. In fact, this was the case of the incidental binding instruction introduced in the training session of the contextual memory task in the current study. This encoding support improved the contextual memory of older adults, making performance on the memory task independent of WCST scores. Thus, giving an incidental orienting instruction that required the integration of item and context at encoding resulted in a better performance on contextual memory, despite frontal lobe dysfunction. Glisky and coworkers [31] also found that impaired PFC function is associated with lower contextual memory performance in older adults, and that the introduction of an orienting task requiring the integration of item and context improved contextual memory.

It is interesting to note that the performance of young adults in the contextual memory task was not associated to the WCST scores in any of the experimental conditions (with or without incidental binding cue at encoding). Thus, it seems that

contextual memory processing relies on different mechanisms in young and older adults. Although there are brain imaging studies suggesting prefrontal involvement in contextual memory retrieval in normal young adults [7, 42, 43, 44], the role of PFC in contextual memory encoding remains unclear. More recently Glisky and Kong [29] suggested that the requirement to integrate item and context information at encoding places greater demands on executive or working memory processes in older than in younger adults. According to these authors, it is possible that PFC processes are involved in the initiation and/or execution of integrative processing during encoding. Such processes ensure that various disparate aspects of an experience are linked together at encoding and co-registered in the memory system so that they can later be simultaneously retrieved. The results found by Glisky and o-workers [29, 31] and reported in the current study indicate that young adults can recruit integrative processes automatically, without placing additional demands on frontal control processes. However, older adults may need to recruit control processes to ensure adequate item and context information during encoding. Therefore, older adults with impaired PFC function may fail to initiate the processes necessary to achieve a well integrated memory trace, but the introduction of an adequate associative binding instruction at encoding can mitigate the contextual memory deficit.

The results obtained for older adults in the present study indicate that although they were able to benefit from the associative binding instruction at encoding, they could only raise the contextual memory scores to the same level as those for young adults in the task without associative binding instruction at encoding. Among the possible explanations of this result are the facts that the associative encoding instruction could have only partially overcome the alterations of frontal lobe function of older adults or that dysfunctions in other cerebral structures could be responsible for the maintenance of the difference in performance between young and older subjects. The discussion of these possibilities brings about some limitations of this study.

Unlike other studies that investigated the relation between aging, contextual memory and frontal lobe function [1, 16, 30, 45], we do not use a composite measure of PFC function. Thus, it is possible that the independent analysis of WCST was not a sufficiently reliable indicator of the frontal lobe function, masking some dysfunctions that could be responsible for the inability of older adults to completely eliminate contextual memory deficits when receiving the encoding support. However, it must also be considered that the WCST requires concentration, attention, planning, organization,

cognitive flexibility, inhibition of impulsive responding and working memory [32], covering a variety of PFC processes and being a classic measure of frontal lobe dysfunctions. Alternatively, other factors, beyond PFC dysfunction, could be affecting memory performance. Although the great majority of the literature has consistently indicated the frontal lobe function as a key component for contextual information processing, several studies has also implicated the medial temporal lobes [46, 47, 48].

Thus, we cannot rule out possible effects of medial temporal lobe deficits on the contextual memory performance found in the present study, since we do not controlled for this variable. Results obtained in neuroimaging studies indicate that hippocampus participates in encoding [49] and retrieval of contextual memory [50]. However, age-related changes in hippocampal activity that are related to contextual memory impairments result in hippocampal connectivity shifts from stronger interactions with posterior cortices in young adults to stronger interactions with anterior cortices, including PFC, in older adults [49]. The latter change may reflect functional compensation for a decline in hippocampal function and probably result in a greater requirement on the PFC.

In conclusion, the present study extends previous reports linking FL functions in aging with contextual memory impairments and supports the notion that contextual information processing requires greater effort of PFC function in older than younger adults. Consistent with studies that indicate that the main effects of aging on contextual memory are indirect, affecting PFC abilities that are important, but not exclusive, for contextual memory [21, 51], the current results reveal that cognitive support at encoding can improve incidental contextual memory, probably facilitating PFC functions affected by aging and related to the integration of item and context information. Thus, the establishment of effective cognitive interventions designed to facilitate FL functions could improve contextual memory and therefore episodic memory, with important consequences on quality of life for older individual.

Acknowledgments

This research was supported by the National Institute for Translational Medicine (INCT-TM). I.I. Argimon is a CNPq research fellow. V.F. Barragana is a CAPES Ministry of Education and Culture fellowship and R. Palladini is a CNPq fellowship.

References

1. Craik, F.I.M; Morris, L.W.; Morris, R.G.; Loewen, E.R: Relations between source amnesia and frontal lobe functioning in older adults. *Psychology of aging* 1990; 1:148-15.
2. Johnson MK, Hashtroudi S, Lindsay DS: Source Monitoring. *Psychological Bulletin* 1993; 114:1.3-28
3. Fabiani M, Friedman D: Dissociations between memory for temporal order and recognition memory in aging. *Neuropsychologia* 1997; 35:129-41.
4. Trott CT, Friedman D, Ritter W, Fabiani M, Snodgrass JG: Episodic priming and memory for temporal source: event-related potentials reveal age-related differences in prefrontal functioning. *Psychology and Aging* 1999; 14:390-413.
5. Cherry KE, Jones MW: Age-related differences in spatial memory: effects of structural and organizational context. *J Gen Psychol* 1999; 126:53-73.
6. Rahhal TA, May CP, Hasher L: Truth and character: source that older adults can remember. *Psychological Science* 2002; 13:101-105.
7. Rajah MN, Languay R., Valiquette L: Age-related changes in prefrontal cortex activity are associated with behavioural deficits in both temporal and spatial context memory retrieval in older adults. *Cortex* 2010; 46:535–549.
8. Balardin, JB, Vedana G, Ludwing A, Lima DB, Argimon I, Schneider R, Luz C, Schroder N, Bromberg E: Contextual memory and encoding strategies in young and older adults with and without depressive symptoms. *Aging Ment Health* 2009; 13:313-18.
9. Hollingworth A, Rasmussen IP: Binding objects to locations: the relationship between objects files and visual working memory. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 2010; 36:543-64.
10. Moro dos Santos C, Balardin, JB, Irigaray, TQ, Schroder N, Rieder CRM, Bromberg E: Incidental Encoding Strategies Did Not Improve Contextual Memory in Parkinson Disease Patients. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 2010; 24:450-456.
11. Mitchell K.J, Raye CL, Johnson MK, Greene EJ: An fMRI investigation of short-term source memory in young and older adults. *Neuroimage* 2006;30:627–633.
12. Spaniol J, Grady C: Aging and the neural correlates of source memory: over-recruitment and functional reorganization *Neurobiology of Aging* 2010.
13. Craik FMI, Tulving E: Depth of processing and the retention of words in episodic memory. *Journal of Experimental Psychology: General* 1975; 104: 268-294.

14. Rebok GW, Carlson MC, Langbaum JBS: Training and maintaining memory abilities in healthy older adults: and novel approaches. *Journals of Gerontology Series B-Psychological Sciences and Social Sciences* 2007; 62:53–61.
15. Lustig C, Shah P, Seidler R, Reuter-Lorenz PA: Aging, Training, and the Brain: A Review and Future Directions *Neuropsychol Rev* 2009; 19:504–522.
16. Glisky EL, Polster MR, Routhieaux BC: Double dissociation between item and source memory. *Neuropsychology* 1995; 9:229–235.
17. Mitchell KJ, Johnson MK: Source monitoring 15 years later: what have we learned from fMRI about the neural mechanisms of source memory? *Psychol. Bull* 2009; 135: 638–677.
18. Shimamura AP, Jurica PJ, Mangels JA, Gershberg FB, Knight RT: Susceptibility to memory interference effects following frontal lobe damage: findings from tests of paired-associate learning. *J. Cogn. Neurosci.* 1995; 7:144–152.
19. Johnson MK, Kounios J, Nolde SF: Electrophysiological brain activity and memory source monitoring. *NeuroReport* 1997; 8:1317–1320.
20. Swick D, Senkfor AJ, Petten CV: Source memory retrieval is affected by aging and prefrontal lesions: Behavioral and ERP evidence, *Brain Research* 2006; 1107:161-176,
21. Siedlecki KL, Salthouse TA, Berish DE: Is there anything special about the aging of source memory? *Psychology and Aging*, 2005; 20:19-32.
22. Eichenbaum H, Yonelinas AP, Ranganath C: The Medial Temporal Lobe and Recognition Memory. *Annual Review of Neuroscience* 2007; 30:123–152.
23. Moscovitch M: Memory and working-with-memory: a component process model based on modules and central systems. *Journal of Cognitive Neuroscience* 1992; 4:257–267.
24. Raz N, Lindenberger U, Rodrigue KM, Kennedy KM, Head D, Williamson A: Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cerebral Cortex* 2005; 15:1676–1689.
25. Dennis NA, Cabeza R: Neuroimaging of Healthy Cognitive Aging. In: Salthouse TA, Craik FEM, editors. *Handbook of Aging and Cognition*. 3rd edition. New York: Psychological Press; 2008. pp. 1–56.
26. Cabeza R, Locantore JK, Anderson ND: Lateralization of prefrontal activity during episodic memory retrieval: evidence for the production-monitoring hypothesis. *J Cogn Neurosci* 2003; 15:249–259.
27. Hayes SM, Ryan L, Schnyer DM, Nadel L: An fMRI study of episodic memory: retrieval of object, spatial, and temporal information. *Behavioral Neuroscience* 2004; 118:885–896.
28. Kostopoulos P, Petrides M: The mid-ventrolateral prefrontal cortex: insights into its role in memory retrieval. *European Journal of Neuroscience* 2003; 17:1489–1497.
29. Glisky EL, Kong LL: Do Young and Older Adults Rely on Different Processes in Source Memory Tasks? A Neuropsychological Study. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 2008; 34: 809–822.
30. Parkin AJ, Walter BM, Hunkin NM: Relationships between normal aging, frontal lobe function, and memory for temporal and spatial information. *Neuropsychology* 1995; 9:304–312.

31. Glisky EL, Rubin SR, Davidson PSR: Source memory in older adults: An encoding or retrieval problem. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition* 2001; 27:1131-1146.
32. Kongs SK, Thompson LL, Iverson GL, Heaton RK: 2000. Wisconsin card Sorting Test- 64 Card Version. Psychological Assessment Resources Inc 2000, pp 237.
33. Chelune GJ, Baer RL: Developmental norms for the Wisconsin Card Sorting Test. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1986; 8:219-228.
34. Welsh MC, Pennington BF: (1988) Assessing frontal lobe function in children: views from developmental psychology. *Developmental Psychology* 1988; 4:199-230.
35. Gnys JA, Willis WG: Validation of executive function tasks with young children. *Developmental Neuropsychology* 1991; 7:487-501.
36. Cunha, J. Manual em português das Escalas Beck. São Paulo: Casa do Psicólogo 2001.
37. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12:189-98.
38. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G: Wisconsin Card Sorting Test Manual (Revised and Expanded). Odessa, Psychological Assessment Resources – PAR 1993.
39. Wechsler, D: Wechsler Adult Intelligence Scale—3rd Edition (WAIS-3®) San Antonio, TX: Harcourt Assessment 1997.
40. Grady CL, Craik FI: Changes in memory processing with age. *Current Opinion in Neurobiology* 2000; 10:224-31.
41. Mitchell KJ, Johnson MK, Raye CL, Mather M, D'Esposito M: Aging and reflective processes of working memory: binding and test load deficits. *Psychol Aging* 2000; 15:527-41.
42. Nolde SF, Johnson MK, D'Esposito M: Left prefrontal activation during episodic remembering: An event-related fMRI study. *NeuroReport* 1998; 9:3509–3514.
43. Slotnick SD, Moo LR, Segal JB, Hart JJ: Distinct prefrontal cortex activity associated with item memory and source memory for visual shapes. *Cognitive Brain Research* 2003; 17:75–82.
44. Mitchell KJ, Johnson MK, Raye CL, Greene EJ: Prefrontal cortex activity associated with source monitoring in a working memory task. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2004; 16:921–934.
45. Glisky EL: Changes in cognitive function in Human aging. In: *Brain aging: models, methods and mechanisms*. Ed. Riddle, DR. Boca Raton 2007.
46. Thaiss L, Petrides M: Source versus content memory in patients with a unilateral frontal cortex or a temporal lobe excision. *Brain* 2003; 126:1112–1126.
47. Goh JO, Siong SC, Park D, Gutchess A, Hebrank A, Chee MW: Cortical Areas Involved in Object, Background, and Object–Background Processing Revealed with Functional Magnetic Resonance Adaptation. *The Journal of Neuroscience* 2004; 24:10223–10228
48. Ross RS, Slotnick SD: The hippocampus is preferentially associated with memory for spatial context. *J Cogn Neurosci* 2008; 20:432-46.
49. Dennis NA, Prince SE; Hayes SM; Madden DJ; Huettel SA, Cabeza R: Effects of Aging on the Neural Correlates of Successful Item and Source Memory Encoding *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition* 2008; 34: 791–808.

50. Kukulja J, Thiel CM, Wilms M, Mirzazade S, Fink GR: Ageing-related changes of neural activity associated with spatial contextual memory. *Neurobiol Aging* 2009; 30: 630-45.
51. Yubero R, Gil P, Paul N, Maest F: Influence of memory strategies on memory test performance: A study in healthy and pathological aging, *Aging, Neuropsychology, and Cognition* 2011; 18:497-515.

LEGEND OF FIGURES AND TABLES

Table 1. Demographic and Neuropsychological Measures for Young and Older Adults.

Abbreviations: BDI, Beck Depression Inventory; MMSE, Mini-Mental Status Examination; WCST, Wisconsin Card Sorting Test; DST Backwards; Digit Span Test Backwards.

^aResults are expressed as mean \pm standard error (SEM).

* $P < 0.01$ in relation to younger adults.

Figure 1: Context recognition performance of younger and older adults under 2 encoding conditions^a. Results are expressed as mean \pm standard error (SEM).

^aSymbols: * $P < 0.01$.

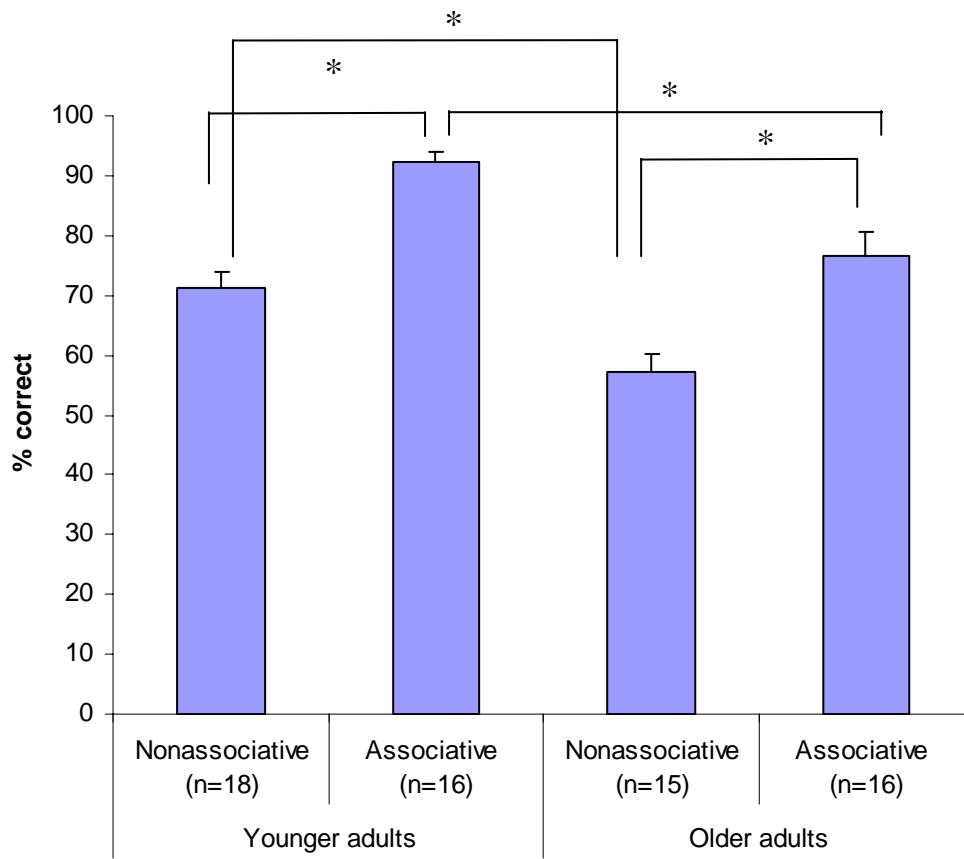
Table 1. Demographic and Neuropsychological Measures for Young and Older Adults.

	Young adults (n=34)	Older adults (n=31)
Age (years)	26.79±0.72	69.70±1.52*
Education (years)	14.04±0.35	15.09±1.03
BDI	5.64±0.57	5.45±0.78
MMSE	29.23±0.17	28.48±0.20*
WCST (categories completed)	3.76±0.19	2.54±0.25*
DST Backwards	5.76±0.26	4.67±0.22*

Abbreviations: BDI, Beck Depression Inventory; MMSE, Mini-Mental Status Examination; WCST, Wisconsin Card Sorting Test; DST Backwards; Digit Span Test Backwards.

^aResults are expressed as mean ± standard error (SEM).

*P<0.01 in relation to younger adults



3 CAPÍTULO 3

3.1 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A heterogeneidade e o aumento crescente da população idosa tornam relevante a avaliação de funções cognitivas desse segmento populacional a fim de assegurar melhor qualidade para essa fase da vida (Banhato & Nascimento, 2007).

O objetivo deste estudo foi investigar os efeitos do envelhecimento e da função do CPF (avaliada com o WCST) sobre a memória contextual dos jovens e idosos em condições diferentes de codificação. Para isso, trabalhamos somente com pessoas do sexo masculino para eliminar mais uma variável da pesquisa, já que estudos prévios apontam diferenças entre os gêneros em tarefas de memória episódica (Nilsson & Backman, 1997) e funções executivas (Banhato & Nascimento, 2007).

Os idosos obtiveram scores mais baixos no WCST do que os jovens. Esses resultados estão de acordo com os demais estudos que afirmam que no WCST, tarefa utilizada para medir a função executiva e a integridade funcional do lobo frontal, os idosos apresentam scores inferiores em relação aos jovens (Burke & Barnes, 2006).

No desempenho da tarefa cognitiva sem estratégia de codificação, como esperado, com bases em estudos anteriores (Balardin et al., 2008), o grupo dos idosos sem a estratégia apresentou o pior desempenho na memória contextual. Este resultado sugere que os idosos somente prestaram atenção no que foi solicitado e não estabeleceram uma relação espontânea do objeto com o ambiente em que ele se encontra.

Já na tarefa cognitiva de memória contextual com a estratégia de codificação associativa, na qual os sujeitos são induzidos a avaliar o objeto e o ambiente em conjunto, os idosos melhoram o desempenho do reconhecimento do contexto. Isso demonstra que a estratégia de codificação associativa melhora o desempenho do reconhecimento do contexto mesmo na presença de uma deficiência no CPF, sugerindo que a pista de alguma forma supre o deficit do lobo frontal.

Apesar de ser uma questão de debate entre os pesquisadores, uma das possíveis explicações para os déficits de memória contextual associados ao envelhecimento recai sobre alterações nos mecanismos envolvidos na síntese de diferentes atributos para a formação de memórias complexas e nos processos envolvidos no acesso e na avaliação desses atributos contextuais das memórias (Siedlecki, Salthouse & Berish, 2005). Os achados do presente estudo dão suporte a esta hipótese, uma vez que os idosos só

conseguiram obter desempenho semelhante ao dos jovens na tarefa de memória contextual na condição em que foram induzidos a realizar o vínculo entre o item e o contexto, mostrando dificuldade em realizá-lo espontaneamente. Estudos têm atribuído os processos estratégicos e de varredura que o sujeito realiza para fazer o vínculo entre o item e o contexto nas fases de aquisição e evocação da memória à atividade de regiões do lobo frontal (Buckner & Wheeler, 2001).

Os resultados da tarefa de memória contextual também apontam claramente para o fato de que os indivíduos jovens desse estudo foram capazes de ativar espontaneamente processos de integração entre o item e o contexto, o que está de acordo com os achados de Glisky et al. (2001). Entretanto, o uso da estratégia não foi suficiente para que os idosos alcançassem o mesmo desempenho dos jovens que também tiveram a introdução da estratégia de codificação. Entre as explicações possíveis para este resultado está o fato de que a estratégia de codificação associativa poderia ter superado apenas parcialmente as alterações da função do CPF dos idosos ou que disfunções em outras estruturas cerebrais poderiam ser responsáveis pela manutenção da diferença de desempenho entre jovens e idosos (Glisky, 2007).

O processamento de informação, raciocínio e capacidade de solucionar problemas são considerados habilidades que constituem a função executiva (Hanna-Pladdy, 2007), que é controlada pelo CPF. Há evidências de que essa região seja mais afetada pelo envelhecimento do que outras áreas encefálicas (DiFabio et al., 2005). Alguns estudos verificaram piora no desempenho em testes de função executiva com o avançar da idade (Tombaugh, 2004; Bowie & Harvey, 2006; Ashendorf et al., 2008).

Os resultados mostram um efeito importante da idade no desempenho do reconhecimento do contexto. Este padrão de diferenças relacionada com a idade está em harmonia com estudos anteriores (Grady & Craik, 2000; Balardin et al., 2008; Moro dos Santos et al., 2009) e reforça as conclusões relativas a déficits no lobo frontal com comprometimento da memória contextual (Raz, 2000), já que nossos pacientes idosos também mostraram uma diminuição no desempenho do WCST, uma medida confiável da função do lobo frontal que avalia a função executiva (Kongs et al., 2000).

É importante destacar que o desempenho da memória contextual sem estratégia de codificação foi associado a pontuação do WCST apenas nos idosos. Assim, o desempenho da memória contextual em idosos parece estar relacionado com o grau de disfunção do CPF. Este resultado está de acordo com estudos anteriores (Craik et al., 1990; Glisky et al., 1995; Parkin et al., 1995) e sugere que o estabelecimento de

intervenções cognitivas no envelhecimento pode compensar déficits de função do lobo frontal. Na verdade, este foi o caso da estratégia incidental introduzida na sessão de treino da tarefa de memória contextual e esse suporte de codificação melhorou a memória contextual dos idosos, melhorando a performance na tarefa de memória independente da pontuação do WCST.

O WCST exige concentração, atenção, planejamento, organização, flexibilidade cognitiva, inibição da resposta impulsiva e memória de trabalho. Cobrindo uma variedade de processos do CPF, por isso é considerada uma medida clássica de disfunção do lobo frontal. Entretanto, outros fatores, além da disfunção do lobo frontal, pode estar afetando o desempenho da memória. Embora a literatura tem consistentemente indicado a função do lobo frontal, tal como um componente chave para o processamento da informação contextual, vários estudos também tem implicado a função dos lobos temporais mediais (Goh et al., 2004; Ross & Slotnick, 2008). Assim, não podemos descartar possíveis efeitos de déficits dos lobos temporais mediais sobre o desempenho da memória contextual encontrado no presente estudo, uma vez que não foi controlado para essa variável.

Concluindo, os resultados deste trabalho reforçam estudos prévios que sugerem que intervenções capazes de estimular adequadamente as funções do lobo frontal são mais eficientes porque seus efeitos podem facilitar vários tipos de funções cognitivas (Meade et al., 2009; Steffener et al., 2011). O presente estudo também amplia os achados de pesquisas anteriores que relacionam funções do lobo frontal com deficiência de memória contextual no envelhecimento e apóia a idéia de que o processamento de informação contextual exige um maior esforço do CPF nos idosos. Concorda também com estudos que indicam que os principais efeitos do envelhecimento sobre a memória contextual são indiretos, afetando habilidades do CPF que são importantes, mas não exclusivas, para a memória contextual (Siedelcki et al., 2005; Yubero et al., 2011), e os resultados atuais revelam que a estratégia de codificação pode melhorar a memória contextual incidental, provavelmente facilitando as funções do CPF afetadas pelo envelhecimento e relacionadas com a integração do objeto e informação do contexto. Assim, o estabelecimento de intervenções cognitivas eficazes facilita as funções do lobo frontal e pode melhorar a memória contextual e a memória episódica, principalmente as estratégias que atingem a fase da codificação, pois é a fase de formação da memória, portanto, será mais fácil de ser evocada posteriormente. Por isso a importância do

estudo de estratégias que facilitem a memorização, pois apresentam conseqüências importantes na qualidade de vida dos idosos.

CONCLUSÕES:

- Os resultados obtidos no WCST, e confirmados pelo desempenho no Span de Dígitos, estão de acordo com a hipótese do declínio funcional do PFC com o envelhecimento;
- Os idosos apresentam déficits de memória contextual, os quais foram amenizados pela introdução de uma estratégia de codificação associativa incidental;
- O déficit de memória contextual de idosos está associado com indicadores de disfunção do CPF somente na tarefa sem estratégia de associação;
- A estratégia de codificação associativa foi capaz de melhorar o desempenho de idosos na tarefa de memória contextual mesmo na presença de déficits do CPF.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN J.S.; BRUSS J.; DAMASIO H. The Aging Brain: The Cognitive Reserve Hypothesis and Hominid Evolution. *AMERICAN JOURNAL OF HUMAN BIOLOGY* 17: 673–689, 2005.

ARAI et al. Anoxia reveals a vulnerable period in the development of long-term potentiation. *Brain Res.*, v. 511, 353–357, 1990.

ASHENDORF et al. Trail Making Test errors in normal aging, mild cognitive impairment, and dementia. *Arch Clin Neuropsychol.*, 23(2):129-37, 2008.

AVILA R.; BOTTINO C.M.C. Avaliação neuropsicológica das demências. In: FUENTES D.; DINIZ L.F.M; CAMARGO C.H.P.; COSENZA R.M. E COLS. *Neuropsicologia – teoria e prática*. POA: Artmed, p 187-206, 2008.

BALARDIN et al. Efeito de Estratégias de Codificação sobre a Memória Contextual em Idosos. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, v. 21, n. 2, 2009.

BALARDIN et al. Contextual memory and encoding strategies in young and older adults with and without depressive symptoms. *Aging Ment Health*, 13(3): 313-318, 2009.

BANHATO, E. F. C; NASCIMENTO, E. Função executiva em idosos: um estudo utilizando subtestes da Escala WAIS-III. *Psio-USF*, v.12, n.1, p. 65-73, 2007.

BASHIR et al. NMDA receptors and long-term potentiation in the hippocampus. In *The NMDA Receptor*, G. L. Collingridge and J. C. Watkins, eds Oxford, Oxford University Press, p. 294–312, 1994.

BISHOP, N. A.; LU, T.; YANKNER, B. A. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature*, 464 (7288), p. 529–535, 2010.

BLISS, T. V.; COLLINGRIDGE, G. L. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 361, 31–39, 1993.

BLISS, T.V.; LOMO, T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol.*, v. 232, 334–356, 1973.

- BOWIE CR & HARVEY PD. Administration and interpretation of the Trail Making Test. **Nat Protoc.**, 1(5):2277-81, 2006.
- BURKE, S. N.; BARNES, C. A. Neural plasticity in the ageing brain. **Nature**, 7, p 30 – 40, 2006.
- BUTTERS et al. Recency discrimination deficits in frontal lobe patients. **Neuropsychology**. 8: 343-353, 1994.
- CABEZA et al. Brain regions differentially involved in remembering what and when: a PET study. **Neuron**,19(4):863-70, 1997.
- CABEZA, R.; NYBER, L. Imaging cognition II: Na empirical review of 235 PET and FMRI studies. **Journal of Cognitive Neuroscience**, 12: 523-548, 2000.
- CABEZA, R.; LOCANTORE, J. K.; ANDERSON, N. D. Lateralization of prefrontal activity during episodic memory retrieval: evidence for the production-monitoring hypothesis. **J Cogn Neurosci**, 15:249–259, 2003.
- CAVALLINI, E.; PAGNIN, A.; VECCHI, T. Aging and everyday memory: The beneficial effect of memory training. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, 37(3), 241-257, 2003.
- COLLINGRIDE, G. L.; BLISS, T. V. NMDA receptors – their role in long term potentiation. **Trends Neurosci**. 10, 288–293, 1987.
- CORREA A.C.O. Neuropsicologia da memória e sua avaliação. In: FUENTES D.; DINIZ L.F.M; CAMARGO C.H.P.; COSENZA R.M. E COLS. **Neuropsicologia – teoria e prática**. POA: Artmed, p 187-206, 2008.
- CHERRY, Q. E.; JONES, M. W. Age-related differences in spatial memory: Effects of structural and organizational context. **The Journal of General Psychology**, 126(1), 53-73, 1999.
- DE BRABANDER, J.M.; KRAMERS R.J.; UYLINGS, H.B. Layer-specific dendritic regression of pyramidal cells with ageing in the human prefrontal cortex. **Eur J. Neurosci.**, n. 10, p 1261-1269, 1998.
- DEW, I. T; CABEZA, R. The porous boundaries between explicit and implicit memory: behavioral and neural evidence. **Ann N Y Acad Sci.**, 1224:174-90, 2011.

DICKSTEIN et al. Changes in the structural complexity of the aged brain. **Aging Cell**, n. 6, p.275-284, 2007.

DIFABIO et al. Influence of elderly executive cognitive function on attention in the lower visual field during step initiation. **Gerontology**. 2005;51(2):94-107, 2005.

DINIZ et al. Neuropsicologia das funções executivas. In: FUENTES D.; DINIZ L.F.M; CAMARGO C.H.P.; COSENZA R.M. E COLS. **Neuropsicologia – teoria e prática**. POA: Artmed, p 187-206, 2008.

DYWAN et al. Event-related potential evidence for age-related differences in attentional allocation during a source monitoring task. **Developmental Neuropsychology**, 19(1), 99-120, 2001.

FABIANI, M.; FRIEDMAN, D. Dissociations between recency and recognition memory in aging. **Neuropsychologia**, 35(2), 129-141, 1997.

FOLSTEIN, M.F.; FOLSTEIN, S.E.; MCHUGH, P.R. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of Psychiatric Research**, 12(3), 189-98, 1975.

FOSTER, T. C. Involvement of hippocampal synaptic plasticity in age-related memory decline. **Brain Res Rev.**, 30:236, 1990.

FOSTER, T. C. Regulation of synaptic plasticity in memory and memory decline with aging. **Prog Brain Res.**, 138:283, 2002.

FREIRE et al. Efeitos de estratégias de codificação sobre a memória contextual de idosos. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, 21 (2), p. 326-331, 2008.

GAWRYSZEWSKI, V. P. A importância das quedas no mesmo nível entre idosos no estado de São Paulo. **Rev Assoc Med Brás**, 56 (2), p. 162 – 167, 2010.

GAZZALEY et al. Circuit-specific alterations of N-methyl-D-aspartate receptor subunit 1 in the dentate gyrus of aged monkeys. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, n. 93, p. 3121-3125, 1996.

GLISKY et al. Source memory in older adults: An encoding or retrieval problem. **Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition**, 27(5), 1131-1146, 2001.

GLISKY, E. L. Changes in Cognitive Function in Human Aging. **Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms**. Riddle DR, editor. Boca Raton (FL), 2007.

GOH ET AL. Cortical Areas Involved in Object, Background, and Object–Background Processing Revealed with Functional Magnetic Resonance Adaptation. **The Journal of Neuroscience**, 24:10223–10228, 2004.

GRADY, C. L.; CRAIK, F. I. Changes in memory processing with age. **Current Opinion in Neurobiology**, 10(2), 224-31, 2000.

HANNA-PLADDY B. Dysexecutive syndromes in neurologic disease. **J Neurol Phys Ther.**, 31(3):119-27, 2007.

HAYES et al. An fMRI study of episodic memory: retrieval of object, spatial, and temporal information. **Behavioral Neuroscience**, 118:885–896, 2004.

HEATON et al. Wisconsin Card Sorting Test Manual. Revised and expanded. **Psychological Assessment Resources**, 1993.

HOF et al. Age-related changes in GluR2 and NMDAR1 glutamate receptor subunit protein immunoreactivity in corticocortically projecting neurons in macaque and patas monkeys. **Brain Res.** 2002; 928:175.

HOF, P. R.; MORRISON, J. H. The aging brain: morphomolecular senescence of cortical circuits. **Trends Neurosci.**, 27:607, 2004.

IZQUIERDO, Ivan et. al. Mecanismos da Memória. **Scientific American Brasil**, outubro 2003, n. 17, p. 99-104

JANOWSKY, J. S.; SHIMAMURA, A. P.; SQUIRE, L. R. Source memory impairment in patients with frontal lobe lesions. **Neuropsychologia**, 27(8):1043-56, 1989.

JOHNSON, M. K.; HASHTROUDI, S.; LINDSAY, D. S. Source monitoring. **Psychological Bulletin**, 114(1), 3-28, 1993.

KALLUS K.W.; SCHMITT J.A.; BENTON D. Attention, psychomotor function and age. **European Journal of Nutrition**, 44, p 465-484, 2005.

KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; Jessel, T. M. **Principles of Neural Science** 5ed; McGraw-Hill/ Appleton & Lange, p.1218-1222, 2000.

KONGS et al: Wisconsin card Sorting Test- 64 Card Version. **Psychological Assessment Resources Inc**, pp 237. 2000.

KOSTOPOILOS, P.; PETRIDES, M. The mid-ventrolateral prefrontal cortex: insights into its role in memory retrieval. **European Journal of Neuroscience**,17:1489–1497, 2003.

KRISTENSEN, C. H. Funções executivas e envelhecimento. Em M. A. M. P. Parente. **Cognição e envelhecimento**. Porto Alegre: Artmed, pp. 97-111, 2006

KUMAR, A.; FOSTER, T. C. Neurophysiology of Old Neurons and Synapses. **Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms**. Riddle DR, editor. Boca Raton, 2007.

LEZAK M.D.; HOWIEDSON D.B.; LORING D.W. Neuropsychological Assessment, 4^a ed. New York: **Oxford University Press**, 2004.

LIMA-COSTA, M. F. Epidemiologia do envelhecimento populacional. In: Rouquayrol MZ, Almeida Filho N. **Epidemiologia & saúde**. 6^a ed. Rio de Janeiro: MEDSI; 2003.

LOGAN et al. Under-recruitment and nonselective recruitment: Dissociable neural mechanisms associated with aging. **Neuron**, 33(5), 827-840, 2002.

LYNCH et al. The substrates of memory: defects, treatments, and enhancement. **Eur J Pharmacol.**, 585(1): 2–13, 2008.

MADDEN et al. Processing speed and memory mediate age-related differences in decision making. **Psychol Aging.**, Jun;25(2):262-70, 2010.

MALINOW, R.; MALENKA, R. C. AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity. **Annu. Rev. Neurosci.**, 25, 103–126, 2002.

MEADE, M. L. & ROEDIGER, H. L., III. Age differences in collaborative memory: The role of retrieval manipulations. *Memory & Cognition*, 37(7), 962–975, 2009.

MILNER, B.; CORSI, P.; LEONARD, G. Frontal-lobe contribution to recency judgements. *Neuropsychologia*, 29(6):601-18, 1991.

MINATI L.; GRISOLI M.; BRUZZONE M.G. MR Spectroscopy, Functional MRI, and Diffusion-Tensor Imaging in the Aging Brain: A Conceptual Review. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 20: 3, 2007.

MORO DOS SANTOS et al. Incidental Encoding Strategies Did Not Improve Contextual Memory in Parkinson Disease Patients. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 24:450-456, 2010.

MORRISON, J.H.; HOF, P.R. Life and death of neurons in the aging brain. *Science*, 278, p. 412-419, 1997.

NAKAMURA et al. Age-related changes of pyramidal cell basal dendrites in layers III and V of human motor cortex: a quantitative Golgi study. *Acta Neuropathol.*, n. 65, p. 281-284, 1985.

NASCIMENTO, E. WAIS III. In J. A. Cunha (Ed.), *Psicodiagnóstico*: Vol. 5 (5. ed., pp. 615-617). Porto Alegre, RS: Artes Médicas, vol. 5. ed., pp. 615-617, 2000.

NILSSON, L. G; BACKMAN, L. Gender differences in episodic memory. *Mem Cognit.*, 25(6):801-11, 1997.

PARENTE, M. A.; WAGNER, G. P. Teorias abrangentes sobre envelhecimento cognitivo. In M. A. M. P. Parente (Ed.). *Cognição e envelhecimento*. Porto Alegre, RS: Artmed, pp. 32-32, 2006.

PARK, D.C.; REUTER-LORENZ, P. The Adaptive Brain: Aging and Neurocognitive Scaffolding. *Annu. Rev. Psychol.*, n. 60, p. 173-196, 2009.

PENNINGTON, B. Diagnosis learning disorders. New Yourk: **Guilford**. 1991

POSSIN et al. Rule Violation Errors are Associated With Right Lateral Prefrontal Cortex Atrophy in Neurodegenerative Disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 15(3): 354–364, 2009.

RAHHAL, T. A., MAY, C. P.; HASHER, L. Truth and character: Sources that older adults can remember. **Psychological Science**, 13(2), 101–105; 2002.

RAZ, N. Aging of the brain and its impact on cognitive performance: Integration of structural and functional findings. In F.I.M. Craik, & T.A. Salthouse (Eds.), **Handbook of aging and cognition**, Mahwah, NJ: Erlbaum, 2nd ed., pp. 1–90, 2000.

REX et al. Long-term potentiation is impaired in middle-aged rats: regional specificity and reversal by adenosine receptor antagonists. **J Neurosci.**, 25:5956, 2005.

RIBOT, T. Diseases of Memory. **Appleton-Century-Crofts**, New York, 1882.

ROMAN et al. Evidence for synaptic potentiation in a cortical network during learning. **Brain Res.**, 418(2): 221-6, 1987.

ROSS, R.S. & SLOTNICK, S.D. The hippocampus is preferentially associated with memory for spatial context. **J Cogn Neurosci**, 20:432-46, 2008.

SIEDLECKI, K. L; SALTHOUSE, T. A.; BERISH, D. E. Is there anything special about the aging of source memory? **Psychology and Aging**, 20:19-32, 2005.

SCHEIBEL et al. Progressive dendritic changes in aging human cortex. **Exp. Neurol.**, n. 47, p. 392-403, 1975.

SHENG, M; KIM, M. J. Postsynaptic signaling and plasticity mechanism. **Science**, v. 298: 776-780, 2002.

SHIMAMURA et al. Susceptibility to memory interference effects following frontal lobe damage: findings from tests of paired-associate learning. **J. Cogn. Neurosci.**, 7:144–152, 1995.

STEFFENER, J.; REUBEN, A.; RAKITIN, B.C.; STERN, Y. Supporting performance in the face of age-related neural changes: testing mechanistic roles of cognitive reserve. **Brain Imaging Behav** 2011 Sep; 5(3):212-21, 2011.

STRAUSS, E.; SHERMAN, E.; SPREEN, O. A Compendium of Neuropsychological Tests – administration, norms and comments, **Oxford University Press**. 3rd Ed, pp. 59-67, 2006.

TOMBAUGH, T. N. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. **Arch Clin Neuropsychol.**, 19(2):203-14, 2004.

TROTT et al. Episodic priming and memory for temporal source: Event-related potentials reveal age-related differences in prefrontal functioning. **Psychology and Aging**, 14(3), 390-413, 1999.

VALENZUELA, M.J.; BREAKSPEAR, M.; SACHDEV, P. Complex mental activity and the aging brain: Molecular, cellular and cortical network mechanisms. **Brain Res. Rev.**, n. 56, p. 198-213, 2007.

WEGESIN et al. Source memory and encoding strategy in normal aging. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, 22(4), 455-464, 2000.

YASSUDA, M. S. Metamemória e auto-eficácia: um estudo de validação de instrumentos de pesquisa sobre memória e envelhecimento. **Psicologia: reflexão e crítica**, 18(1). p. 78 -90, 2005.

ANEXO A – Comprovante de Submissão do Artigo

De: gerontology@i-med.ac.at
Enviada: quarta 8/2/2012 11:40
Para: Elke Bromberg
Assunto: Ms. No. 201202004, Gerontology

"Gerontology" February 8, 2012 Manuscript No.: 201202004

Dear Dr. Bromberg,

Thank you for submitting your manuscript entitled "Incidental associative binding instructions at encoding can mitigate the effects of age-related prefrontal cortex deficits on contextual memory of healthy older adults." to "Gerontology". It will now be forwarded to our reviewers and we shall inform you as soon as possible of the decision reached by the Editorial Board. The manuscript's reference number is 201202004. Please use this number on all correspondence about the manuscript, which should be sent to the "Gerontology" Editorial Office at the address listed below.

For information regarding the status of your manuscript and for future submissions to "Gerontology", you can access this system by logging into the journal's online peer review system URL: <http://www.karger.com/ger> with your personal logon name and password as follows:
Logon Name: bromberg
Password: bromberg

With kind regards,
Christine Suess,
Gerontology