

# Déficit Cognitivo em pacientes Migranosos: avaliação através do Addenbrooke's Cognitive Examination

## *Cognitive deficit in migrainous patients: evaluation through Addenbrooke's Cognitive Examination*

Bernardo Esteves Vargas Liguori<sup>1</sup>; Carlos Eduardo de Oliveira Senna<sup>1</sup>; Gustavo Gomes Grateki<sup>1</sup>; Igor Carvalho Ribeiro da Fonseca<sup>1</sup>; Paula Faria Pereira<sup>1</sup>; Mauro Eduardo Jurno<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Introdução:** A migrânea é um tipo de cefaleia primária que pode ser acompanhada por foto e fonofobia, náuseas e até mesmo vômito. Tem sido relacionada à maior prevalência de lesões cerebrais clinicamente silenciosas com alteração da capacidade cognitiva de seus portadores. **Objetivo:** Avaliar a capacidade cognitiva de pacientes migranosos com mais de dez anos de diagnóstico da doença em comparação não portadores de migrânea. **Métodos:** estudo observacional transversal, caso-controle, com amostra de 298 voluntários, 104 migranosos e 194 saudáveis, com idade entre 20 e 60 anos. **Resultados:** 50% dos migranosos apresentaram escores compatíveis com declínio cognitivo considerando ponto de corte 78 no Addenbrooke's Cognitive Examination – versão Brasileira revisada, comparado a 29,38% dos saudáveis que ficaram abaixo dessa pontuação. Considerando o ponto de corte 82, 58,65% dos migranosos e 37,11% dos não migranosos; em relação à pontuação de valor 83 a prevalência permanece maior nos migranosos, 60,58%, em comparação a 41,24% do controle; no que se refere ao ponto de corte 88, 78,85% dos migranosos ficaram abaixo dessa média e 60,82% dos saudáveis não alcançaram essa pontuação. **Conclusão:** Observou-se que indivíduos migranosos apresentaram maior declínio cognitivo se comparados ao grupo controle, em todos os pontos de corte estabelecidos pelo teste.

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina de Barbacena (FAME/FUNJOBE).

**Palavras-chave:** Enxaqueca, cognição, disfunção cognitiva.

### ABSTRACT

**Introduction:** Migraine is a type of primary headache that can be accompanied by photo and phonophobia, nausea and even vomiting. It has been related to a higher prevalence of clinically silent brain lesions with alteration of the cognitive capacity of its patients. **Objective:** To evaluate the cognitive ability of migraine patients with more than 10 years of diagnosis of the disease compared with non-migraine patients. **Methods:** a cross-sectional observational, case-control study with a sample of 298 volunteers, 104 migrans and 194 healthy, aged between 20 and 60 years. **Results:** 50% of the migrans presented scores compatible with cognitive decline considering a cut-off point 78 in the Addenbrooke's Cognitive Examination – Brazilian version revised, compared to 29.38% of the healthy ones that were below that score. Considering the cutoff point 82, 58.65% of the migraine patients and 37.11% of the non-migraine patients; in relation to the score of 83 the prevalence remains higher in the group of migrans, 60.58%, compared to 41.24% of the control; regarding cutoff point 88, 78.85% of the migraine patients were below this mean and 60.82% of the healthy ones did not reach this score. **Conclusion:** It was observed that migraine individuals presented greater cognitive decline when compared to the control group, at all cut-off points established by the test.

\* Autor para correspondência: Praça Pres. Antônio Carlos, 8 – São Sebastião, Barbacena – MG, 36202-336; Cel: (32)99972-6790; Email: jurno@uol.com.br

**Keywords:** Migraine, cognition, cognitive dysfunction.

## INTRODUÇÃO

A migrânea ou enxaqueca é um tipo de cefaleia primária e caracteriza-se como paroxística, de dor unilateral, alternante (em cerca de dois terços dos quadros), pulsátil, de intensidade moderada a acentuada, e que piora com exercícios físicos leves. Pode ser acompanhada por foto e fonofobia, náuseas e até mesmo vômito. Acomete principalmente o sexo feminino, entre 25 e 55 anos, faixa etária considerada como a de maior produtividade econômica.<sup>1</sup> Em alguns casos a doença está associada a sintomas visuais (escotomas) e sensoriais, conhecidos como aura.<sup>2</sup>

A patologia tem sido relacionada a uma maior prevalência de lesões cerebrais clinicamente silenciosas.<sup>3</sup> Entre as alterações podem-se citar incapacidade de memorizar números de telefones e endereços, recordar o que fazer ou dizer em momentos específicos e a falta de habilidade para lembrar nomes de objetos determinados.<sup>4</sup> Considerando-se a sintomatologia apresentada denota-se que a qualidade de vida do migranoso pode estar comprometida nos âmbitos social, emocional e no desempenho do trabalho.<sup>2</sup>

## OBJETIVO

Avaliar a capacidade cognitiva de pacientes migranosos com mais de dez anos de diagnóstico da doença em comparação a voluntários não portadores de migrânea.

## JUSTIFICATIVA

Com relação à prevalência de déficit cognitivo em pacientes migranosos, foi realizado um estudo de coorte longitudinal, na Nova Zelândia, que acompanhou indivíduos dos 3 aos 26 anos de idade, avaliando diversas funções cognitivas. Os pacientes que posteriormente desenvolveram migrânea apresentaram pior desempenho escolar e em tarefas verbais, antes mesmo do desenvolvimento das primeiras manifestações de dor.<sup>5</sup> Esse resultado pode ser um indício de que as alterações cognitivas são consequências do processo fisiopatológico da doença e não estão diretamente relacionadas à presença da dor.<sup>6</sup> Entretanto, estudos longitudinais diferentes não encontraram evidência da associação da migrânea a um maior declínio cognitivo.<sup>3</sup> Fica evidente a importância de mais estudos para comprovar essa correlação.

Para a avaliação cognitiva existem diversos testes validados, dentre as opções para avaliar demência existe um de destaque, que foi desenvolvido na Universidade de Cambridge, no Reino Unido, pela

Unidade de Neurologia Cognitiva denominado *Addenbrooke's Cognitive Examination* (ACE), esse exame, fundamenta-se em uma série de curtas avaliações que testam separadamente seis domínios cognitivos. São eles: orientação, atenção, memória, fluência verbal, linguagem e habilidade visual-espacial. Essas avaliações mostram-se eficazes na diferenciação entre a doença de Alzheimer e a demência frontotemporal.<sup>7</sup>

O *Addenbrooke's Cognitive Examination – Revised* (ACE-R), uma variação do ACE criada para impedir que pacientes que já foram testados pelo ACE comum, memorizem as respostas, também expande o *Mini-Mental State Examination* (MMSE). É provável que esses testes se mostrem aceitáveis para os clínicos já familiarizados com o MMSE. Embora o teste possa ser conduzido de maneira rápida, o que o permite ser usado numa breve consulta, a administração de tempo maior que 10 minutos parece ser um custo inevitável para alcançar um desempenho estatístico consistente, enquanto avalia-se os domínios cognitivos.<sup>7</sup>

O ACE-R é notável por ser especificamente validado em diferentes diagnósticos mentais: o perfil individual do paciente frente aos domínios cognitivos pode ser usado para estimar a probabilidade do dano mental ou prejuízo do paciente causado pela doença de Alzheimer versus demência frontotemporal, proporcionando um auxílio valioso para a pontuação simples geral. Essa comparação corrobora a importância de se cobrir uma grande quantidade de habilidades cognitivas ao desenhar um teste, como ocorre com o ACE-R.<sup>7</sup> Esse teste ainda não foi validado em amostras de comunidade, mas seu foco no perfil de diagnóstico diferencial pode ser particularmente útil para clínicos na prática secundária/terciária, como guia nas próximas investigações.<sup>7</sup>

## METODOLOGIA

Em uma abordagem inicial, os pacientes foram atendidos no ambulatório de Neurologia do Hospital Escola, pelo neurologista (o pesquisador responsável), e o diagnóstico da migrânea foi definido utilizando-se os critérios de referência da Classificação Internacional das Cefaleias (ICHD III).<sup>9</sup> Feito isso, os pacientes foram convidados a participar do experimento, seguindo a ordem de atendimento ambulatorial do dia. Aqueles que aceitaram participar da pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Em seguida, os pacientes foram submetidos ao ACE-RB para analisar sua função cognitiva.

Este trabalho teve como proposta, conduzir um estudo observacional transversal, caso-controle, para que seja avaliado seu desempenho cognitivo

através da aplicação do *Addenbrooke's Cognitive Examination*.

De aplicação simples e de fácil compreensão, o *Addenbrooke's Cognitive Examination – Revised* – Versão brasileira (ACE-RB) é um teste com duração média de 15 a 20 minutos. A pontuação, de escore máximo de 100 pontos é dividida nos seis domínios cognitivos avaliados na bateria da seguinte maneira: orientação e atenção (18), memória (26), fluência verbal (14), linguagem (26) e habilidade visual-espacial (16).<sup>8</sup>

Quatro pontuações de corte foram utilizadas nesse trabalho, além da nota de corte estipulada para a bateria completa ACE-RB de <78 pontos, que apresentou índices altos de sensibilidade e especificidade (100% e 82,26%, respectivamente). Esse valor difere muito dos que foram propostos no estudo ACE-RB 88 (sensibilidade 94% e especificidade 89%) e 82 (sensibilidade 84% e especificidade 100%). No estudo de validação desse instrumento, Mathuranath et al. demonstraram que a ACE é eficaz para detectar demência em fases iniciais. Com amostra de 115 pacientes portadores de demência leve comparada a 127 controles, os autores obtiveram 82% de sensibilidade e 96% de especificidade com a nota de corte 83/100.

O estudo foi realizado com 298 (Duzentos e noventa e oito) voluntários, divididos em dois grupos com idade entre 20 a 60 anos, buscando homogeneizar os participantes quanto à faixa etária, sexo e grau de escolaridade embora não pareados, divididos em dois grupos:

a) Grupo I: Composto por 104 (cento e quatro) pacientes que após consulta clínica com o neurologista firmou-se o diagnóstico de migrânea há mais de dez anos.

b) Grupo II: Composto por 194 (cento e noventa e quatro) voluntários que após a consulta clínica não referiram enxaqueca, selecionados nos ambulatórios de clínica médica.

Os critérios de inclusão adotados foram: a) pacientes com diagnóstico de migrânea obtido segundo os critérios da Classificação Internacional das Cefaleias (ICHD III)<sup>9</sup> e que concordaram em participar do estudo através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; b) pacientes com idade entre 20 e 60 anos. Os critérios de exclusão foram: i) pacientes que não aceitaram participar da pesquisa; ii) pacientes que apresentem qualquer patologia que os impeçam de compreender os testes presentes no ACE-RB e que foram aplicados, inclusive os não alfabetizados. Entre os pacientes não migranosos, foram adotados como critérios de inclusão: a) pacientes com idade entre 20 e 60 anos;

b) Não referir cefaleia que preenchiam os critérios do ICHD III para migrânea. O critério de exclusão foi: i) pacientes que não aceitaram participar da pesquisa.

Os dados coletados no teste e os dados sociodemográficos dos pacientes foram transcritos para planilhas eletrônicas e processados em software estatístico STATA Versão 9.2. A relação entre as variáveis foi calculada por meio de teste Qui Quadrado, exato de Fisher, Mann-whitney. Foram consideradas significativas as diferenças observadas cujo valor de p foi menor ou igual 0,05.

Esse protocolo foi aprovado pelo comitê de ética. O número de referência do projeto é: CAAE – 55940716000005119.

## RESULTADOS

Foram estudados 298 participantes voluntários não migranosos e migranosos atendidos no ambulatório de Neurologia do Centro Ambulatorial Dr. Agostinho Paolucci, com faixa etária entre 20 e 60 anos, 50% dessa mostra tem até 37 anos. Foram divididos em dois grupos que embora não pareados demonstraram certo grau de coesão em relação à idade, sexo e grau de escolaridade.

Em relação à escolaridade a maioria dos pacientes possuía ensino médio completo, e a menor parcela foram daqueles com ensino fundamental completo. Em maior número estavam os pacientes do sexo feminino; e o perfil sociodemográfico da amostra foi homogêneo, com intuito de diminuir a possibilidade de viés na pesquisa, como demonstrado na Tabela 1.

**Tabela 1:** Dados sociodemográficos dos pacientes migranosos e do grupo controle que foram sujeitos a pesquisa.

Características demográficas	Migrânea	Controle	Total	X <sup>2</sup>	P
<b>Sexo</b>				2,2480	0,134
<b>Feminino</b>	55 52,88%	120 61,86%	175 58,72%		
<b>Masculino</b>	49 47,12%	74 38,14%	123 41,28%		
<b>Idade</b>				1,2254	0,268
<b>20-39</b>	52 50%	110 56,7%	162 54,36%		
<b>40-59</b>	52 50%	84 43,30%	136 45,64%		
<b>Escolaridade</b>				1,4323	0,839
<b>Fundamental incompleto</b>	16 15,38%	23 11,86%	39 13,09%		
<b>Fundamental completo</b>	6 5,77%	15 7,73%	21 7,05%		
<b>Médio incompleto</b>	18 17,31%	33 17,01%	51 17,11%		
<b>Médio Completo</b>	47 45,19%	85 43,81%	132 44,30%		
<b>Superior</b>	17 16,35%	38 19,59%	55 18,46%		

Considerando a pontuação 78 como ponto de corte, 57 pacientes não migranosos apresentaram declínio cognitivo, representado 29,38% do subgrupo. Já entre os migranosos, 52 apresentaram essa alteração, representando 50% do subgrupo.

Para a pontuação 82, 72 pacientes não migranosos apresentaram diminuição da cognição, representando 37,11% do subgrupo. Já entre os migranosos, 61 apresentaram déficit cognitivo, representando 58,65% do subgrupo.

Se utilizando da pontuação 83 como corte, 80 pacientes não migranosos apresentaram alterações no teste, representando 41,24% subgrupo. Já entre os migranosos, 63 apresentaram diminuição intelectual, representando 60,58% do subgrupo.

Considerando a pontuação 88, 118 pacientes não migranosos apresentaram declínio cognitivo, representando 60,82% do subgrupo. Já entre os migranosos, 82 apresentaram diminuição da cognição, representando 78,85% do subgrupo.

**Tabela 2:** Resultados do teste *Addenbrooke's Cognitive Examination – Revised* – Versão brasileira aplicado nos pacientes e no grupo controle.

Declínio cognitivo	Migrânea	Controle	Total	X <sup>2</sup> (qui quadrado)	P (valor de p)
78 pontos				12,4074	<0,001
Sim	52 50%	57 29,38%	109 36,58%		
Não	52 50%	137 70,62%	189 63,42%		
82 pontos				12,7123	<0,001
Sim	61 58,65%	72 37,11%	133 44,63%		
Não	43 41,35%	122 62,89%	165 55,37%		
83 pontos				10,1458	0,001
Sim	63 60,58%	80 41,24%	143 47,99%		
Não	41 39,42%	114 58,76%	155 52,01%		
88 pontos				9,9626	0,002
Sim	82 78,85%	118 60,82%	200 67,11%		
Não	22 21,15%	76 39,18%	98 32,89%		

Em relação ao teste que avalia atenção e orientação, com pontuação máxima de 18, o valor da mediana encontrada dos migranosos foi 15 pontos e dos não migranosos 16. Já a respeito da avaliação da memória, o valor de mediana encontrada foi de 18 pontos para o grupo dos migranosos e 21 para o de não migranosos, considerando a pontuação máxima de 26 pontos. Os valores de medianas obtidos em relação à avaliação da fluência, de valor total de 14 pontos, foram: 9 para o grupo migranoso e 11 para o controle. A respeito do teste de linguagem, 26 pontos

de valor total, os migranosos alcançaram a mediana de 22 pontos, e os não migranosos 24. Em referência a avaliação as habilidades visuoespaciais as medianas encontradas para os migranosos e não migranosos foram 14 e 15 pontos, respectivamente, para o valor total de 16.

No tocante aos valores isolados alcançados em cada subteste as modas obtidas, em relação à pontuação máxima possível, foram: atenção e orientação 16/18, Memória 20/26, Fluência 11/14, Linguagem 23/26, visuoespacial 15/16. Já em relação à pontuação total a moda foi de 83 pontos em um total de 100.

## DISCUSSÃO

Estudos anteriores se ativeram à relação entre a função cognitiva e a migrânea, entretanto os resultados obtidos não foram satisfatórios. Essa relação foi avaliada, no passado, através da aplicação do teste MoCA, mas o estudo sofreu influência negativa em relação ao seu objetivo devido à interferência da idade e da escolaridade nos resultados.<sup>10</sup> Na tentativa de minimizar essa intercessão o ACE-RB foi aplicado em uma amostra com escolaridade próxima, porém não pareada, com a finalidade de avaliar e comparar a capacidade cognitiva dos participantes. Neste estudo obteve-se uma amostra estatisticamente homogênea, de maneira que o resultado não foi influenciado por variáveis sociodemográficas.

Observou-se que 50% dos migranosos apresentaram escores compatíveis com declínio cognitivo quando o ponto de corte foi 78 no teste ACE-RB, comparado a 29,38% dos não migranosos que ficaram abaixo dessa pontuação. Considerando o ponto de corte 82, 58,65% dos migranosos e 37,11% dos não migranosos apresentaram declínio cognitivo; em relação à pontuação de valor 83 a prevalência de declínio cognitivo permanece maior no grupo dos migranosos, 60,58%, em comparação a 41,24% do controle; no que se refere ao ponto de corte 88, 78,85% dos migranosos ficaram abaixo dessa média e 60,82% dos não migranosos não alcançaram essa pontuação.

Trabalhos prévios apontam evidências progressivas de alteração da memória visual, verbal e função executiva em pacientes migranosos.<sup>3,6,11</sup> No presente estudo foram encontradas diferenças em relação aos valores subtotais obtidas nos testes que avaliam separadamente funções cognitivas como memória, linguagem, atenção e orientação.

A razão para os índices de declínio cognitivo serem mais elevados em pacientes enxaquecosos em comparação ao grupo controle ainda é alvo de debate e pesquisas. Estudos sugerem que as alterações na cognição podem estar relacionadas à

disfunção do sistema nervoso central, subjacente à fisiopatologia da enxaqueca somada ao resultado das crises álgicas e do uso de medicamentos.<sup>3</sup>

Em consonância ao apresentado, foi demonstrado através de outras análises que as alterações na substância branca do cérebro, assim como a diminuição da densidade da substância cinzenta nos lobos frontais e parietais são mais comuns em pacientes com migrânea quando comparados a pacientes não migranosos, essas modificações apresentam como consequência, por exemplo, o maior tempo de resposta para tarefas dinâmicas.<sup>12,13,14</sup> Além disso, é possível encontrar relação entre alteração do nível de memória, se comparado aos estados cognitivos anteriores, e a incidência de migrânea. Foram encontradas, também, evidências de surgimento de alteração da função cognitiva, em pacientes migranosos, antes mesmo do início as crises de dor e ao desenvolvimento clínico da doença.<sup>5</sup>

Portanto, existem fatores que contribuem para o sucesso do desenvolvimento cognitivo e prevenção de alterações na cognição, como possuir uma ocupação complexa, mais anos de educação, participar de atividades de lazer, evitar a exposição a tóxicos ambientais, estar em um ambiente favorável e usufruir de um estado matrimonial benéfico. Além disso, a prática de exercícios físicos regulares<sup>15</sup>, principalmente o aeróbico<sup>16</sup>, é comprovadamente benéfico para o retardo de déficit cognitivo e, consequentemente, da demência. O treino cognitivo é outro fator importante, nele, verifica-se que o treino de capacidades cognitivas específicas, como a memória, a orientação espacial, o raciocínio indutivo e a velocidade de processamento, melhoram a execução dessa mesma habilidade.<sup>15,17,18,19</sup> Além disso, alimentação à base de frutas, vegetais e cereais também tem importante papel preventivo.<sup>20</sup> <sup>21</sup> Essas ações influenciam na plasticidade cerebral e na formação de reserva cognitiva do indivíduo<sup>22</sup>, por isso podem exercer um papel profilático para pacientes migranosos e como forma de retardar o desenvolvimento de demência ao longo dos anos.

No presente estudo foi possível eliminar elementos que poderiam interferir nos resultados devido à correlação com o desempenho cognitivo dos participantes, como escolaridade e idade. Ainda existe necessidade de novos estudos para explicar de forma clara a razão dos pacientes migranosos terem maiores índices de declínio cognitivo em relação aos não migranosos de forma a auxiliar na criação de medidas que visem à melhora da qualidade de vida dos pacientes enxaquecosos.

## CONCLUSÃO

Observou-se que indivíduos migranosos apresentaram maior declínio cognitivo se comparados ao grupo controle, em todos os pontos de corte estabelecidos pelo teste.

## REFERÊNCIAS

1. Bigal ME, Lipton RB. The Epidemiology, Burden, and Comorbidities of Migraine. *Neurol Clin*, 2009; 27(2):321-34.
2. Fortes RCS, Vicente JS, Lanzetta BP. O impacto da tontura na qualidade de vida de indivíduos com migrânea. *Rev Soc Bras Fonoaudiol*, 2010; 15(4):520-25.
3. Rist PM, Kurth T. Migraine and cognitive decline: a topical review. *Headache*, 2013 Apr; 53(4):589-98.
4. Araújo CM, Barbosa IG, Lemos SMA, Domingues RB, Teixeira AL. Cognitive impairment in migraine: a systematic review. *Dement Neuropsychol*, 2012 Apr./Jun; 6(2): 74-79.
5. Waldie KE, Hausmann M, Milne BJ, Poulton R. Migraine and cognitive function: a life-course study. *Neurology*. 2002 Sep 24; 59(6):904-8.
6. Silva MAC, Teixeira AL. Neuropsicologia das cefaléias. *Migrâneas & cefaléias*, 2008; 11:114-17.
7. Carvalho VA. Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R): adaptação transcultural, dados normativos de idosos cognitivamente saudáveis e de aplicabilidade como instrumento de avaliação cognitiva breve para pacientes com doença de Alzheimer provável leve [dissertação de mestrado]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2009.
8. Carvalho AV, Caramelli P. Brazilian adaptation of the addenbrooke's cognitive examination-revised. *Dement Neuropsychol*. 2007 Apr-Jun;1(2):212-16.
9. Subcomissão de Classificação das Cefaleias da Sociedade Internacional de Cefaleias (HIS). *Classificação Internacional das Cefaleias*. 3 ed. 2014.
10. Paoli AC, Bressan AC, Pinto BM, Chaves DL, Moreira RC, Jurno, ME. Deficit cognitivo no migranoso: avaliação pelo MoCa. *Rev Méd Minas Gerais*. 2016; 26(Supl):S32-S5.
11. Kaup AO, Bertolucci PHF. Alterações cognitivas na enxaqueca. *Einstein*. 2004; 2(1):76-9.
12. Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM. Mudanças cerebrais estruturais na enxaqueca.

- JAMA. 2012; 308:1889-97.
13. Schmitz N, Arkink EB, Mulder M. Estrutura frontal do lóbulo e função executiva em pacientes com enxaqueca. *Neurosci Lett*. 2008; 440:92-6.
  14. Swartz RH, Kern RZ. A enxaqueca está associada a imagens de ressonância magnética anormalidades da substância branca: uma meta-análise. *Arch Neurol*. 2004; 61:1366-8.
  15. Daffner KR. Promoting Successful Cognitive Aging: A Comprehensive Review. *NIH Public Access*. 2011; 19(4):1101-22.
  16. Maciel JMP. Prevenção do declínio cognitivo [dissertação de mestrado]. Coimbra: Universidade de Coimbra; 2015.
  17. Naqvi R, Liberman D, Rosenberg J, Alston J, Straus S. Preventing cognitive decline in healthy older adults. *CMAJ*. 2013 Jul 9; 185(10):881-5.
  18. McDougall GJ. Memory improvement in assisted living elders. *Issues Ment Health Nurs*. 2000 Mar; 21(2):217-33.
  19. Schaie KW, Willis SL, Caskie GIL. The Seattle longitudinal study: relationship between personality and cognition. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. 2004 Jun; 11(2-3):304-24.
  20. Allès B, Samieri C, Féart C, Jutand M, Laurin D, Barberger-Gateau P. Dietary patterns: a novel approach to examine the link between nutrition and cognitive function in older individuals. *Nutr Res Rev*. 2012 Dec; 25(2):207-22.
  21. Kesse-Guyot E, Andreeva V, Jeandel C, Ferry M, Hercberg S, Galan P. A healthy dietary pattern at midlife is associated with subsequent cognitive performance. *J Nutr*. 2012 May; 142(5):909-15.
  22. Vance DE, Crowe M. A Proposed Model of Neuroplasticity and Cognitive Reserve in Older Adults. *Act Adapt Aging*. Routledge; 2006 Nov 6; 30(3):61-79.
-