



PREVENCIÓN Y MANEJO DEL DETERIORO COGNITIVO

Neurofisiología y envejecimiento. Concepto y bases fisiopatológicas del deterioro cognitivo

Consuelo Borrás Blasco* y José Viña Ribes

Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España

Palabras clave:
Neurodegeneración
Sinapsis
Alzheimer

RESUMEN

El envejecimiento cerebral se produce por diversos cambios morfológicos, bioquímicos, metabólicos y circulatorios, que se traducen en cambios funcionales, de cuyo alcance depende el desarrollo o no de deterioro cognitivo. La plasticidad cerebral, junto con la redundancia de los distintos circuitos cerebrales, hace que, aun habiendo deterioro del cerebro a distintos niveles con el envejecimiento, estos no se traduzcan en pérdida de las capacidades funcionales del mismo. Sin embargo, cuando el daño supera unos determinados límites aparece el deterioro cognitivo asociado a la edad, que aumenta el riesgo de desarrollo de diversas enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer. La genética, junto con el estilo de vida, la alimentación, factores ambientales, etc. pueden precipitar la aparición de estas enfermedades que cursan con deterioro cognitivo. En este capítulo se comentan los cambios cerebrales más importantes asociados al envejecimiento, así como las bases fisiopatológicas del deterioro cognitivo.

© 2016 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Neurophysiology and ageing. Definition and pathophysiological foundations of cognitive impairment

ABSTRACT

Brain ageing is produced by various morphological, biochemical, metabolic and circulatory changes, which are reflected in functional changes, whose impact depends on the presence or absence of cognitive impairment. Because of brain plasticity, together with redundancy of the distinct cerebral circuits, age-related deterioration of the brain at various levels does not always translate into loss of brain function. However, when the damage exceeds certain thresholds, there is age-related cognitive impairment, which increases the risk of developing various neurodegenerative diseases such as Alzheimer disease. Genetics, together with lifestyle, diet, and environmental factors, etc. can trigger the development of these diseases, which provoke cognitive impairment. This article discusses the most important age-related changes in the brain, as well as the pathophysiological foundations of cognitive impairment.

© 2016 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:
Neurodegeneration
Synapse
Alzheimer

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: consuelo.borras@uv.es (C. Borrás Blasco).

Cambios cerebrales con el envejecimiento y enfermedades asociadas

Los cambios cerebrales en el envejecimiento, asociados o no a enfermedades neurológicas ligadas a la edad, implican modificaciones específicas a nivel morfológico, bioquímico, metabólico y funcional. La tabla 1 resume estos cambios, así como sus consecuencias funcionales.

Sin embargo, no debemos olvidar que, aunque efectivamente estos cambios acontecen, la plasticidad cerebral y el hecho de que el cerebro sea un órgano con muchas redundancias permiten, en muchas ocasiones, un funcionamiento perfectamente normal del cerebro en personas de avanzada edad¹⁻³. Así pues, el sistema nervioso central es una estructura dinámica que sufre constantes remodelaciones funcionales a lo largo de la vida. De cómo ocurran estas adaptaciones compensatorias con la edad depende el desarrollo o no de deterioro cognitivo asociado al envejecimiento³.

Cambios morfológicos

Los cambios morfológicos en el cerebro de las personas de edad avanzada pueden observarse fundamentalmente a nivel microscópico (número de neuronas, pérdida dendrítica y sináptica, acumulación de sustancias, etc.). A nivel macroscópico, no se ha observado una disminución muy significativa del peso del cerebro con la edad en individuos que no presentan alteraciones neurológicas o mentales^{4,5}. Sin embargo, esta disminución está ampliamente demostrada en individuos que presentan deterioro cognitivo, como en el Alzheimer^{6,7}.

La pérdida neuronal asociada al envejecimiento en individuos sin déficits funcionales o patológicos aparentes está limitada a zonas concretas y existe una gran variabilidad individual^{8,9}. Entre ellas se encuentran el *locus ceruleus* (neuronas catecolaminérgicas), la *substancia nigra* (neuronas dopaminérgicas), el núcleo basal de Meynert y el hipocampo (neuronas colinérgicas). Sin embargo, en enfermedades asociadas al envejecimiento sí se ha observado una pérdida neuronal sustancial, como por ejemplo en los pacientes de Alzheimer, la pérdida de neuronas colinérgicas en el córtex frontal, núcleo basal de Meynert e hipocampo¹⁰, o en los pacientes de Parkinson, las neuronas dopaminérgicas en la *substancia nigra*^{11,12}.

En contraposición a la pérdida neuronal hay un aumento de la glía. Esta gliosis se considera como una de las respuestas compensatorias para proteger la función neuronal y la plasticidad cerebral. Asimismo, el número de células de la microglía no cambia esencialmente con el envejecimiento, aunque existe un claro aumento en presencia de inflamación. De hecho, se ha demostrado su incremento en enfermedades como el Alzheimer, en la que existe un marcado ambiente inflamatorio¹³.

Así pues, aunque, como hemos comentado anteriormente, no existe un descenso muy marcado en el número de neuronas con el envejecimiento, sí puede aparecer un descenso del número de den-

dritas y espinas dendríticas, que conlleva una alteración en la neurotransmisión¹⁴⁻¹⁶. Esta alteración se ve acrecentada de nuevo en el caso de enfermedades relacionadas con el deterioro cognitivo¹⁷. Las alteraciones en las sinapsis son una clara consecuencia de la pérdida de dendritas y de espinas dendríticas¹⁸. Así pues, alteraciones en componentes sinápticos como membranas, vesículas, gránulos y axones se han relacionado en varias ocasiones con el envejecimiento¹⁹⁻²¹.

Además de estos cambios asociados a reducción del número de neuronas o pérdida de sinapsis, también ocurren alteraciones patológicas propias en las células existentes. Estas no son muy acusadas en el envejecimiento normal, pero llegan a ser muy evidentes en enfermedades neurodegenerativas, e incluso son uno de los signos fisiopatológicos más evidentes de la enfermedad, como por ejemplo los cuerpos de Lewy en la enfermedad de Parkinson.

Estas alteraciones celulares incluyen:

- Depósitos intracelulares: lipofuscina, melanina, cuerpos de Lewy y proteínas neurofibrilares y amiloideas.
- Depósitos extracelulares: proteínas amiloides, ubiquitina, tau hiperfosforilada y otras proteínas anormales.
- Alteraciones vasculares: lesiones arterioscleróticas que pueden inducir hemorragias e infartos a consecuencia de la obstrucción o ruptura de los vasos sanguíneos (como en la demencia multiinfarto).

La lipofuscina es conocida como el pigmento del envejecimiento. Es un producto de la autofagia celular que se forma por el acúmulo de lisosomas que contienen en su interior moléculas no catabolizadas, compuestos por polímeros de lípidos y fosfolípidos, derivados de la peroxidación de los lípidos poliinsaturados de las membranas subcelulares. Con el envejecimiento se acumula en la mayoría de las células del sistema nervioso siguiendo una distribución regional (hipocampo, cerebelo, etc.), así como en la mayoría de tipos celulares del resto del organismo. Así pues, no se ha encontrado un mayor acúmulo de lipofuscina en enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer cuando lo comparamos con el envejecimiento fisiológico.

Los cuerpos de Lewy son inclusiones citoplasmáticas de carácter eosinófilo, cuyo principal componente es la α -sinucleína²². Los cuerpos de Lewy pueden estar presentes en el cerebro envejecido normal, pero son característicos de la enfermedad de Parkinson²³, especialmente los que se encuentran en las neuronas dopaminérgicas del *locus ceruleus* y la *substancia nigra*.

Los ovillos neurofibrilares son masas intracelulares enredadas de elementos fibrosos que atraviesan las células. Se pueden encontrar en el envejecimiento normal en el hipocampo, pero su presencia en corteza y otras áreas cerebrales es uno de los signos diagnósticos de la enfermedad de Alzheimer²⁴. Entre estos elementos fibrosos insolubles se encuentra la proteína asociada a los microtúbulos conocida como tau. Se sabe que la hiperfosforilación de tau induce su agregación y esta forma finalmente los ovillos neurofibrilares²⁵.

Tabla 1

El envejecimiento del sistema nervioso central induce cambios estructurales y bioquímicos que implican cambios funcionales

Cambios morfológicos	Cambios bioquímicos	Consecuencias funcionales
Selectividad regional	Desequilibrio de neurotransmisores	Déficits sensoriales y motores
Pérdida neuronal/gliosis	Alteraciones de membrana	Alteraciones en el electroencefalograma
Reducción de dendritas y espinas dendríticas	Trastornos metabólicos	Deterioro cognitivo
Susceptibilidad sináptica	Degeneración intra e intercelular	Aumento de patologías neurológicas y psiquiátricas
Lesiones vasculares	Alteraciones en la adhesión celular	Alteración de la homeostasis
	Cambios neurotróficos	

Las placas neuríticas, sin embargo, se localizan a nivel extracelular y, aunque de nuevo pueden encontrarse en el envejecimiento normal, son más abundantes en pacientes con enfermedad de Alzheimer²⁶. Se encuentran fundamentalmente en las regiones parietal y temporal del córtex y en el hipocampo. Estas placas neuríticas están compuestas por un núcleo central de proteína amiloide rodeado de neuritas distróficas con mitocondrias degeneradas, complejos sinápticos y cuerpos densos²⁷. De hecho, la proteína amiloide también se encuentra localizada intracelularmente causando alteraciones celulares, como el aumento del estrés oxidativo neuronal²⁸, que induce la apoptosis de esta²⁹. Asimismo, se puede encontrar activación de la microglía alrededor de las placas, en reacción con la inflamación que produce la presencia de estas³⁰.

Cambios bioquímicos

Los cambios bioquímicos en el cerebro asociados al envejecimiento se relacionan fundamentalmente con alteraciones en los valores de los distintos neurotransmisores, más que con la alteración de un solo neurotransmisor. Así pues, es un proceso muy complejo que incluye no solo los valores del neurotransmisor, sino las enzimas que los sintetizan y los degradan, y la afinidad y número de sus respectivos receptores³¹. En el cerebro humano, muchos de estos cambios están aún por esclarecer, dada su gran complejidad, aunque sí hay cambios en determinados neurotransmisores cuyas alteraciones se han relacionado con enfermedades neurodegenerativas. Tal es el caso de la alteración de la vía dopaminérgica nigroestriatal en la enfermedad de Parkinson³², y de la vía acetilcolinérgica en el núcleo de Meynert en la enfermedad de Alzheimer³³.

En la enfermedad de Parkinson se produce pues una degeneración de las neuronas dopaminérgicas que proyectan al caudado y al putamen debido a un fallo en la estimulación a nivel de la *substancia nigra*. La pérdida de neuronas, gliosis y acúmulo de cuerpos de Lewy conduce a este fallo en la estimulación de la vía, que se va a traducir en las alteraciones motoras típicas de la enfermedad de Parkinson³⁴. Así pues, muchos de los tratamientos de la enfermedad de Parkinson (levodopa y derivados) están enfocados a corregir estos defectos dopaminérgicos³⁵.

Además de los cambios en neurotransmisores se ha observado un descenso asociado a la edad, y sobre todo, a enfermedades neurodegenerativas, en las moléculas de adhesión como integrinas, cadherinas y selectinas que participan en la remodelación cerebral, que podrían ser responsables, en parte, de la pérdida de plasticidad neuronal con la edad³⁶.

Por último, la alteración de factores neutróficos con el envejecimiento y enfermedades neurodegenerativas también es un factor a considerar. Así, se conoce que se produce un descenso del *nerve growth factor* en la enfermedad de Alzheimer, y que este tiene un papel en la protección de las neuronas colinérgicas³⁷. Otros factores neutróficos que sufren una variación con el envejecimiento y también en enfermedades neurodegenerativas son el *brain derived neurotrophic factor* (BDNF) y el *glial cell line-derived neurotrophic factor* (GDNF)³⁸.

Cambios metabólicos y circulatorios

El flujo sanguíneo y el consumo de oxígeno cerebral permanecen invariables en el envejecimiento en ausencia de enfermedad. Sin embargo, en casos de arteriosclerosis incipiente, muy común en el envejecimiento, se reduce el flujo sanguíneo y el consumo de oxígeno cerebral^{39,40}. Una de las consecuencias de la arteriosclerosis implica la posible aparición de pequeños infartos que se traducen en procesos de isquemia. Esta condición, junto con la hipoxia y la hipoglucemia, produce en las neuronas la activación de los receptores de glutamato y la consiguiente excitotoxicidad.

También se han observado alteraciones en la barrera hematoencefálica asociadas al envejecimiento^{41,42}, que son responsables también del desarrollo de la enfermedad de Alzheimer⁴³.

Asimismo, se sabe que en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer se produce un hipometabolismo regional, estrés oxidativo y una alteración del metabolismo de los ácidos grasos y la glucosa. De este modo, podría considerarse que con el envejecimiento se produce un agotamiento de la capacidad de adaptarse al estrés metabólico de la privación de glucosa y de la isquemia, y que ello aceleraría el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas asociadas a este, como la enfermedad de Alzheimer.

Cambios funcionales en el cerebro con el envejecimiento. Concepto de deterioro cognitivo

Así pues, los cambios cerebrales que se observan a distintos niveles se traducen finalmente en cambios funcionales. Entre ellos se encuentra el deterioro cognitivo.

El deterioro cognitivo es la pérdida de funciones cognitivas, específicamente en memoria, atención y velocidad de procesamiento de la información, que se produce con el envejecimiento normal. Este deterioro cognitivo de nuestro cerebro depende tanto de factores fisiológicos como ambientales y está sujeto a una gran variabilidad interindividual.

Las fronteras entre los cambios fisiológicos dependientes tan solo del paso del tiempo y los que implican la existencia de enfermedad, no siempre se presentan con claridad.

Sin embargo, se sabe que el envejecimiento suele ir acompañado de una serie de modificaciones en el funcionamiento cognitivo, cuyas bases se han comentado en el apartado anterior de este capítulo. Así pues, se observan problemas de memoria (quizás por una alteración a nivel de hipocampo), disminución en la velocidad de procesamiento con afectación de la sustancia blanca y de las vías frontales, enlentecimiento motor y pérdida de flexibilidad mental. Se afecta principalmente la memoria para hechos recientes, manteniéndose en general conservada la remota y la inmediata. Se altera la memoria episódica o memoria para hechos personales o públicos, pero la memoria semántica o de conocimientos objetivos se mantiene e incluso puede mejorar con los años. La tabla 2 resume algunos de los cambios neuroquímicos responsables de las alteraciones en la memoria y que se han comentado en el apartado anterior de este capítulo.

Capacidades como el lenguaje, sobre todo en su aspecto léxico-semántico, y el razonamiento verbal, tampoco parecen verse alteradas con el envejecimiento. El vocabulario puede mantenerse o mejorar con la edad, mientras que la fluencia verbal, que depende de la velocidad, de la atención y de la producción motora, suele disminuir.

Tabla 2

Cambios neuroquímicos responsables de la afectación de la memoria en el envejecimiento

- Disminución de la transmisión colinérgica, especialmente en hipocampo
- Disminución de la actividad de factores neutróficos como NGF, neuropéptidos, hormonas y otros
- Disminución de los receptores NMDA NR2
- Disminución de la síntesis de proteínas fundamentales para la memoria a largo plazo
- Cambios en la modificación postraslacional a nivel de la sinapsis, fundamentales para la memoria a corto plazo
- Disminución de la activación cortical en determinadas áreas cerebrales (frontal, temporal)

NGF: *nerve growth factor*; NMDA: N-metil-D-aspartato.

Sin embargo, en general, cabe señalar de nuevo que las pequeñas pérdidas en ciertas áreas se compensan con las mejores ejecuciones obtenidas para otras funciones cerebrales. La persona de edad avanzada sin patologías asociadas va a tener un resultado global satisfactorio, de manera que la alteración cognitiva no tiene prácticamente repercusiones en las actividades de la vida diaria.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Lowenstein DH, Parent JM. Brain, heal thyself. *Science*. 1999;283:1126-7.
- Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med*. 1998;4:1313-7.
- Pieramico V, Esposito R, Cesinaro S, Frazzini V, Sensi SL. Effects of non-pharmacological or pharmacological interventions on cognition and brain plasticity of aging individuals. *Front Sys Neurosci*. 2014;8:153.
- Loessner A, Alavi A, Lewandrowski KU, Mozley D, Souder E, Gur RE. Regional cerebral function determined by FDG-PET in healthy volunteers: normal patterns and changes with age. *J Nucl Med*. 1995;36:1141-9.
- Kewitz H, Hanke T, Hillebrand J. Human brain weight and acetylcholinesterase in relation to aging. *Neurochem Int*. 1980;2C:209-13.
- Petrovitch H, White LR, Izmirlian G, Ross GW, Havlik RJ, Markesbery W, et al. Mid-life blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS. Honolulu-Asia aging Study. *Neurobiol Aging*. 2000;21:57-62.
- Newberg AB, Alavi A, Payer F. Single photon emission computed tomography in Alzheimer's disease and related disorders. *Neuroimaging Clin N Am*. 1995;5:103-23.
- Long JM, Mouton PR, Jucker M, Ingram DK. What counts in brain aging? Design-based stereological analysis of cell number. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1999;54:B407-17.
- Sjoberg M, Dahlen S, Englund E. Neuronal loss in the brainstem and cerebellum--part of the normal aging process? A morphometric study of the vermis cerebelli and inferior olivary nucleus. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1999;54:B363-8.
- Muir JL. Acetylcholine, aging, and Alzheimer's disease. *Pharmacol Biochem Behav*. 1997;56:687-96.
- Sian J, Gerlach M, Youdim MB, Riederer P. Parkinson's disease: a major hypokinetic basal ganglia disorder. *J Neural Transm (Vienna)*. 1999;106:443-76.
- Lu L, Neff F, Fischer DA, Henze C, Hirsch EC, Oertel WH, et al. Regional vulnerability of mesencephalic dopaminergic neurons prone to degenerate in Parkinson's disease: a post-mortem study in human control subjects. *Neurobiol Dis*. 2006;23:409-21.
- Blasko I, Stampfer-Kountchev M, Robatscher P, Veerhuis R, Eikelenboom P, Grubeck-Loebenstein B. How chronic inflammation can affect the brain and support the development of Alzheimer's disease in old age: the role of microglia and astrocytes. *Aging Cell*. 2004;3:169-76.
- Le Y, Liu S, Peng M, Tan C, Liao Q, Duan K, et al. Aging differentially affects the loss of neuronal dendritic spine, neuroinflammation and memory impairment at rats after surgery. *PLoS One*. 2014;9:e106837.
- Feldman ML, Dowd C. Loss of dendritic spines in aging cerebral cortex. *Anat Embryol (Berl)*. 1975;148:279-301.
- Dickstein DL, Weaver CM, Luebke JI, Hof PR. Dendritic spine changes associated with normal aging. *Neuroscience*. 2012;251:21-32.
- Knobloch M, Mansuy IM. Dendritic spine loss and synaptic alterations in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*. 2008;37:73-82.
- Morrison JH, Baxter MG. The ageing cortical synapse: hallmarks and implications for cognitive decline. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13:240-50.
- Ando S, Tadenuma T, Tanaka Y, Fukui F, Kobayashi S, Ohashi Y, et al. Enhancement of learning capacity and cholinergic synaptic function by carnitine in aging rats. *J Neurosci Res*. 2001;66:266-71.
- Masliah E, Crews L, Hansen L. Synaptic remodeling during aging and in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2006;9:91-9.
- Masliah E, Mallory M, Hansen L, DeTeresa R, Terry RD. Quantitative synaptic alterations in the human neocortex during normal aging. *Neurology*. 1993;43:192-7.
- Pieri L, Chafey P, Le Gall M, Clary G, Melki R, Redeker V. Cellular response of human neuroblastoma cells to alpha-synuclein fibrils, the main constituent of Lewy bodies. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1860:8-19.
- Paleologou KE, Kragh CL, Mann DM, Salem SA, Al-Shami R, Allsop D, et al. Detection of elevated levels of soluble alpha-synuclein oligomers in post-mortem brain extracts from patients with dementia with Lewy bodies. *Brain*. 2009;132:1093-101.
- Duong T, Gallagher KA. Immunoreactivity patterns in neurofibrillary tangles of the inferior temporal cortex in Alzheimer disease. *Mol Chem Neurobiol*. 1994;22:105-22.
- Alonso A, Zaidi T, Novak M, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Hyperphosphorylation induces self-assembly of tau into tangles of paired helical filaments/straight filaments. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:6923-8.
- Pensalfini A, Albay R 3rd, Rasool S, Wu JW, Hatami A, Arai H, et al. Intracellular amyloid and the neuronal origin of Alzheimer neuritic plaques. *Neurobiol Dis*. 2014;71:53-61.
- Wong CW, Quaranta V, Glenner GG. Neuritic plaques and cerebrovascular amyloid in Alzheimer disease are antigenically related. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985;82:8729-32.
- Gamba P, Leonarduzzi G, Tamagno E, Guglielmotto M, Testa G, Sottero B, et al. Interaction between 24-hydroxycholesterol, oxidative stress, and amyloid-beta in amplifying neuronal damage in Alzheimer's disease: three partners in crime. *Aging Cell*. 2011;10:403-17.
- Vina J, Lloret A, Valles SL, Borrás C, Badia MC, Pallardo FV, et al. Effect of gender on mitochondrial toxicity of Alzheimer's Abeta peptide. *Antioxid Redox Signal*. 2007;9:1677-90.
- Majumdar A, Cruz D, Asamoah N, Buxbaum A, Sohar I, Lobel P, et al. Activation of microglia acidifies lysosomes and leads to degradation of Alzheimer amyloid fibrils. *Mol Biol Cell*. 2007;18:1490-6.
- Mora F, Segovia G, Del Arco A. Aging, plasticity and environmental enrichment: structural changes and neurotransmitter dynamics in several areas of the brain. *Brain Res Rev*. 2007;55:78-88.
- Bohnen NI, Albin RL, Muller ML, Petrou M, Kotagal V, Koeppe RA, et al. Frequency of cholinergic and caudate nucleus dopaminergic deficits across the predemented cognitive spectrum of Parkinson disease and evidence of interaction effects. *JAMA Neurol*. 2015;72:194-200.
- Ikeda Y, Okuyama S, Fujiki Y, Tomoda K, Ohshiro K, Itoh T, et al. Changes of acetylcholine and choline concentrations in cerebrospinal fluids of normal subjects and patients with dementia of Alzheimer-type. *J Neural Transm Suppl*. 1990;30:25-32.
- Bellucci A, Mercuri NB, Venneri A, Faustini G, Longhena F, Pizzi M, et al. Parkinson's disease: from synaptic loss to connectome dysfunction. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2015.
- Storch A, Wolz M, Beuthien-Baumann B, Lohle M, Herting B, Schwanebeck U, et al. Effects of dopaminergic treatment on striatal dopamine turnover in de novo Parkinson disease. *Neurology*. 2013;80:1754-61.
- Fercakova A. Cell adhesion molecules in the neural development and plasticity. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102:552-5.
- Bruno MA, Leon WC, Fragoso G, Mushynski WE, Almazan G, Cuello AC. Amyloid beta-induced nerve growth factor dysmetabolism in Alzheimer disease. *J Neuro-pathol Exp Neurol*. 2009;68:857-69.
- Budni J, Bellettini-Santos T, Mina F, Garcez ML, Zugno AI. The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease. *Aging Dis*. 2015;6:331-41.
- Dastur DK. Cerebral blood flow and metabolism in normal human aging, pathological aging, and senile dementia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1985;5:1-9.
- Bakker SL, De Leeuw FE, Den Heijer T, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. Cerebral haemodynamics in the elderly: the rotterdam study. *Neuroepidemiology*. 2004;23:178-84.
- Blau CW, Cowley TR, O'Sullivan J, Grehan B, Browne TC, Kelly L, et al. The age-related deficit in LTP is associated with changes in perfusion and blood-brain barrier permeability. *Neurobiol Aging*. 2015;33:1005 e23-35.
- Kleine TO, Hackler R. Age-related changes in the blood-brain barrier of humans. *Neurobiol Aging*. 1994;15:763-4; discussion 769.
- Takeda S, Sato N, Morishita R. Systemic inflammation, blood-brain barrier vulnerability and cognitive/non-cognitive symptoms in Alzheimer disease: relevance to pathogenesis and therapy. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:171.