Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 36 (1980)

Artikel: Kapilläre Veränderungen des Gehirns beim alternden Menschen und ihre Pathophysiologische Bedeutung

Autor: Meier-Ruge, W. / Schulz, U.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-308234

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 12.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 36, 161-175 (1980)

Präklinische Forschung, Sandoz AG Basel

KAPILLÄRE VERÄNDERUNGEN DES GEHIRNS BEIM ALTERNDEN MENSCHEN UND IHRE PATHOPHYSIOLOGISCHE BEDEUTUNG

W. MEIER-RUGE und U. SCHULZ

Zusammenfassung

An autoptisch gewonnenen Gehirnen neurologisch und psychiatrisch gesunder Patienten zwischen 19 und 94 Jahren wurden strukturelle Veränderungen an Kapillaren und Neuronen in verschiedenen Gehirnarealen stereologisch untersucht. Die Ergebnisse des Putamen weisen auf eine signifikante Zunahme des Kapillarvolumens und eine Abnahme der neuronalen Perikaryonfläche im Alter hin. Im Grosshirncortex ist nur eine unbedeutende Zunahme der Kapillarlänge zu verzeichnen, während die Nervenzellen signifikant kleiner werden. Diese Befunde lassen vermuten, dass eine im Alter auftretende Abnahme der Hirndurchblutung einerseits ein Symptom einer verringerten neuronalen Aktivität des Gehirns sein könnte; andererseits aber auch die Folge veränderter stereologischer Kapillarparameter durch Volumenveränderung, vor allem von subcorticalen Hirnstrukturen, darstellt.
In Tierexperimenten, in welchen zerebrale Funktionsänderungen nach hypovolämischer Oligämie, Ischämie und respiratorischer Hypoxie untersucht wurden, konnte eine enge Korrelation zwischen elektrischer Hirnaktivität, Sauerstoffverbrauch, Mikrozirkulation und morphometrischen Kapillarparametern gezeigt werden.

Abstract

In autoptic brains of neurologically and psychiatrically healthy patients, aged between 19 and 94 years, structural changes of capillaries and neurons were stereologically investigated in different parts of the brain. The results of the putamen reveal a significant increase of the capillary volume and a decrease of the neuronal perikaryon area with age. The cerebral cortex shows only a slight increase of the capillary length, while the nerve cells are significantly smaller. These results lead to the assumption that a decrease of cerebral circulation in old age might be on one hand a symptom of a decreased nerve cell activity but on the other hand the results of changed stereological capillary parameters due to changes of the volume particularly of subcortical brain structures.

In animal experiments with functional changes of the brain by hypovolemic oligemia, ischemia and respiratory hypoxia a correlation between electrical brain activity, oxygen consumption, microcirculation and morphometrical capillary parameters could be demonstrated.

Bis vor wenigen Jahren wurde angenommen, dass Gefässveränderungen eine der Hauptursachen von altersbedingten Funktionsausfällen des Gehirns darstellen.
Die Bedeutung einer Arteriosklerose der Himgefässe für eine Störung der Himfunktion wurde jedoch in den letzten Jahren bis zur völligen Negierung in Frage gestellt (LINDENBERG, 1957; LASSEN, 1959; HASSLER, 1965; TOMLINSON, 1972; HACHINSKI, 1976). Untersuchungen der Mikrozirkulation des Gehirns mit der XENON^{133}-Clearance-Technik von INGVAR und LASSEN zeigten, dass es bei normalem Altern zu einer 10 - 20%-igen Abnahme der Mikrozirkulation des Gehirns kommt (KETY, 1956 a+b; GOTTSTEIN, 1965; INGVAR et al., 1978). Auf klinischer Seite führte diese Beobachtung der Verminderung des zerebralen Blutflusses zum Konzept einer Durchblutungssteigerung durch vasoaktive Pharmaka (HAUTH und RICHARDSON, 1977).
Leider gelang es nicht, durch diese therapeutischen Massnahmen dem altersbedingten Leistungsabfall des Gehirns entgegenzuwirken (GOTTSTEIN, 1965, 1974).
Wir wissen heute, dass eine Himgefässerkrankung, abgesehen von Angiopathien bei Hypertonieleiden und Diabetes mellitus, ein relativ seltenes Altersleiden darstellt. So wird beispielsweise in den USA die Zahl kreislaufbedingter himorganischer Erkrankungen bei über 65-jährigen mit 10.9 % angegeben, wovon nur 4.0 % durch ein eigenständiges Arterioskleroseleiden der Himgefässe bedingt sind (SLATER und ROTH, 1977; KATZMAN und KARASU, 1975).
Damit bleibt die Ursache einer Abnahme der Mikrozirkulation im Verlauf einer normalen Alterung des Gehirns unbeantwortet.
Es ist in den letzten Jahren gezeigt worden, dass die grossen zuleitenden Gefässe des Gehirns über einen komplizierten vegetativen Regulationsmechanismus verfügen (KOVACH et al., 1975; FURCHGOTT, 1976; DENN und STONE, 1976; EDVINSSON und OWMAN, 1977; OWMAN und EDVINSSON, 1977; D'ALECY, 1977; LAVYNE et al., 1975).
Da für eine altersbedingte Abnahme der Himdurchblutung keine Einflüsse von seiten der vegetativen Himgefässinnervation gefunden werden konnten, verbleiben beim gegenwärtigen Stand des Wissens nur noch die Kapillaren als mögliche Ursachen einer Durchblutungsabnahme. Diese von glatter Muskulatur freien Gefässe sind für die Himfunktion von äusserster Wichtigkeit. Abgesehen von ihrer Rolle als Teil der Bluthirnschranke haben wir nur unvollständige Kenntnisse über ihre dynamische Funktion. Einerseits wird eine astrogliäre Beeinflussung

des kapillären Gefässwiderstandes diskutiert (WOLFF, 1964; DE ROBERTIS, 1965; CHIANG et al., 1968; MEIER-RUGE et al., 1974; FISCHER et al., 1977); andererseits bestehen Hinweise für eine direkte vegetative Innervation der Kapillaren (RENNELS und NELSON, 1975). Trotz dieser Befunde über Beeinflussungsmöglichkeiten der kapillären Durchblutung durch Astroglia und vegetative Nerven war die Bedeutung des Altems für das Kapillarsystem des Gehirns nicht zu beantworten.

Es blieb somit bis heute eine offene Frage, ob und in welcher Weise die Abnahme der Mikrozirkulation des Gehirns eine Folge altersbedingter Kapillarveränderungen darstellt.

Wir versuchten daher diese Problematik durch eine systematische stereologische Untersuchung von Kapillarveränderung im Verlaufe der normalen Himalterung einer Klärung zuzuführen.

Stereologische Untersuchungen des Kapillametzes von Himrinde und Putamen wurden mit Hilfe einer optisch-elektronischen Bildanalyse-Technik durchgeführt (HUNZIKER et al., 1974 a).

Dreidimensionale Rekonstruktionsversuche der Kapillaren der Himrinde zeigten (WIEDERHOLD et al., 1976), dass die Kapillaren einem dichotomen Verzweigungsmuster folgen (SUWA und TAKAHASHI, 1971). Sie bilden ein äusserst dichtes schlingenförmiges Gefässnetz, das jedem Erythrozyten die gleiche Zufallswahrscheinlichkeit bietet, eine Kapillare zu passieren.

Die Kapillaren zeigen im Gegensatz zu den grösseren glattmuskulären Gefässen durch perikapilläre Gliascheide und Basalmembran eine relativ stabile Konstruktion (WOLFF und BÄR, 1976), so dass Veränderungen ihres Lumens im Sinne der Erweiterung nur in relativ engen Grenzen möglich erscheinen.

Untersuchungen über den Einfluss der zytoplasmatischen Astroglia, als Teil der Funktionseinheit Kapillare-Astrozyt-Neuron, auf die stereologischen Parameter der Kapillaren zeigten, dass primäre Veränderungen des Elektrolytgleichgewichts der Astrozyten nur unwesentlich die stereologischen Kapillarparameter verändern (HUNZIKER et al., 1974 b; GYGAX et al., 1975 b; LOWE et al., 1975; WOLFF et al., 1975). In diesem Zusammenhang zeigten AUEN und Mitarbeiter (1979), dass beispielsweise eine Kalium-bedingte Schwellung der Hirnrinde nicht mit einer Kapillareinengung, sondern mit einer Kapillarerweiterung einhergeht. Auch FISCHER und Mitarbeiter (1977) fanden bei ischämischer Hirnschwellung keine Kapillarverschlüsse grösseren Ausmasses. Es ist dabei noch immer eine offene Frage, ob die aus Zellkulturstudien bekannten astrogliären Pulsationen in situ Bedeutung für den kapillären Erythrozyten- und Blutplasmatransport haben und damit einen pathogenetischen Mechanismus für das postischämische non-reflow Phänomen darstellen (CUYPERS und MATAKAS, 1974; FISCHER et al., 1977).

In der vorliegenden Studie wurden 38 autoptisch gewonnene Gehirne neurologisch und psychiatrisch Gesunder im Alter zwischen 19 und 94 Jahren untersucht. Fälle mit Diabetes mellitus oder anderen Stoffwechselerkrankungen wurden ausgeschlossen.
Die stereologisch bestimmten Kapillarparameter waren Durchmesser, prozentualer Volumenanteil, spezifische Kapillaroberfläche, mittlere Kapillarabstände und totale Kapillarlänge pro mm^3 Hirngewebe (HUNZIKER et al., 1974 a; 1979).
Die Messtechnik war experimentell auf ihre Reproduzierbarkeit ausgedehnt untersucht worden (HUNZIKER et al., 1974 a; WOLFF und BÄR, 1976; WIEDERHOLD et al., 1976; AUEN et al., 1979). Auch die Bedeutung post-mortaler Veränderungen war Gegenstand eingehender Kontrolluntersuchungen (HUNZIKER und SCHWEIZER, 1977).
Untersuchungen des zum Striatum gehörenden telencephalischen Putamen zeigten keine altersabhängige Veränderungen des Kapillardurchmessers. Demgegenüber fand sich mit zunehmendem Alter ein signifikanter Anstieg der Kapillarlänge sowie eine signifikante Abnahme der mittleren Kapillarabstände, was sich in einer Zunahme des prozentualen Kapillarvolumens ausdrückt (Fig. 1a). Kapillarlänge und Kapillarvolumen nehmen um rund 40 % zu.
Diese Befunde lassen vermuten, dass eine im Alter auftretende 10 - 20 %-ige Abnahme der Hirndurchblutung kein Symptom einer insuffizienten Mikrozirkulation der Hirnrinde ist, sondern lediglich ein Phänomen veränderter stereologischer Kapillarparameter, vor allem subcorticaler Hirnstrukturen.
Viel geringere Befunde konnten an der Hirnrinde (frontaler, prä- und post-centraler, occipitaler Cortex, Cortex des Gyrus temporalis superior und inferior) erhoben werden. Dies ist nicht besonders überraschend, denn ein Vergleich der kapillären Grundparameter lässt bereits wichtige Unterschiede zwischen der Hirnrinde und dem Putamen erkennen (Fig. 1b): Während die Kapillardurchmesser in Hirnrinde und Putamen mit 6.3 µm identisch sind (Erythrocytendurchmesser 7.0-7.5 µm), weist das Putamen eine rund 78 % geringere Kapillarlänge und ein entsprechend vermindertes Kapillarvolumen auf. Folgerichtig sind auch die mittleren Kapillarabstände signifikant grösser. Das Putamen hat somit eine bedeutend geringere Kapillarisierung als die Hirnrinde.
Vergleicht man in diesen beiden Hirnstrukturen die altersbedingten Veränderungen der stereologischen Kapillarparameter (Fig. 1a und 2), so beobachtet man bei einem Vergleich auffällige Differenzen: Im Putamen kommt es mit zunehmendem Alter zu einer progressiven, ausgeprägten Zunahme der Kapillarlänge (73 m Längenzuwachs / cm^3 $\simeq$ + 37 % bis zu einem Alter von $>$ 85 Jahren) sowie des prozentualen Kapillarvolumens. Gleichzeitig nehmen folgerichtig die Kapillarabstände im Putamen ab.

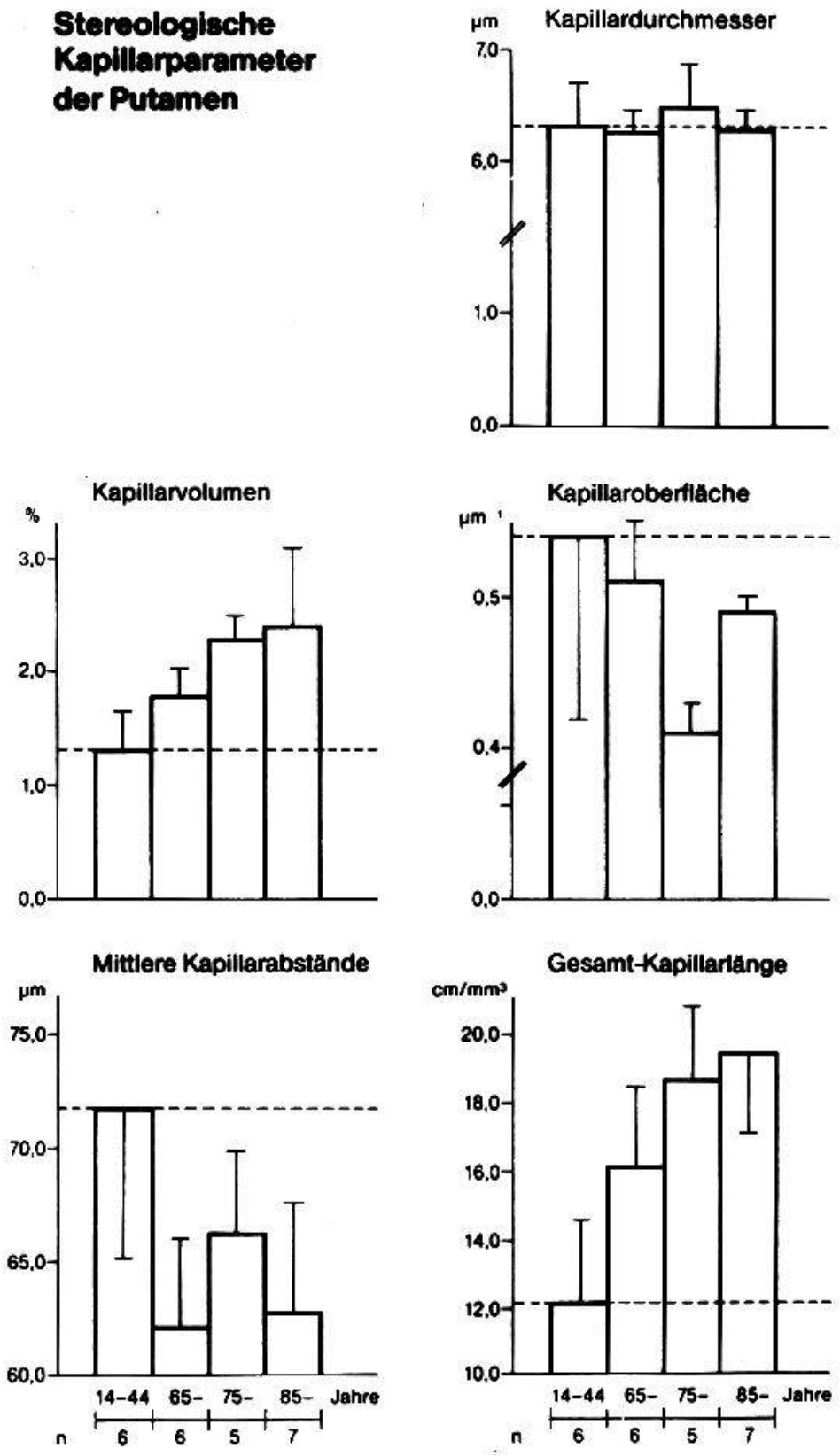
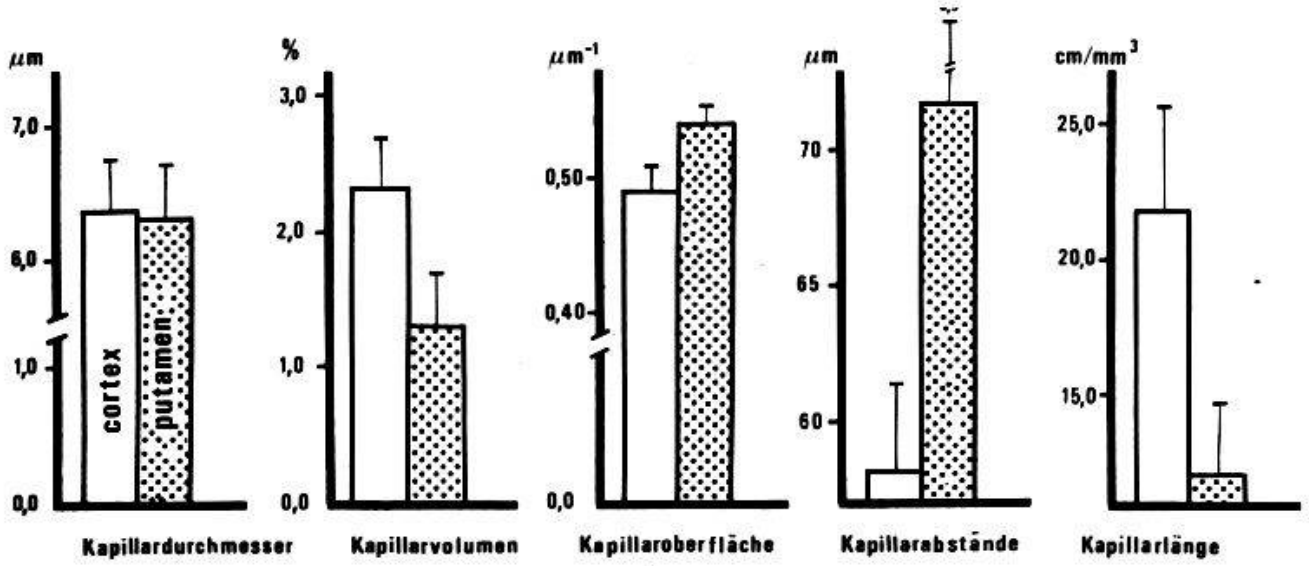


Fig. 1a. Altersbedingte Veränderungen der stereologischen Kapillarparameter des Putamen. Es findet sich mit steigendem Alter eine Zunahme der Kapillarlänge, eine Abnahme der mittleren Kapillarabstände und eine Vermehrung des prozentualen Kapillarvolumens.



Stereologische Grundparameter der Kapillaren in Hirnrinde (19-54 Jahre; n = 10) und Putamen (19-44 Jahre; n = 6) des Menschen

Fig. 1b. Der Vergleich der stereologischen Grundparameter der Kapillaren in Hirnrinde (19 - 55 Jahre, n = 10) und Putamen (19 - 44 Jahre, n = 6) des Menschen zeigt, dass die Kapillardurchmesser gleich sind (6.3 µm). Demgegenüber sind Kapillarlänge und Kapillarvolumen in der Hirnrinde um 78 % grösser und die Kapillarabstände um rund 20 % kleiner. Die Hirnrinde weist somit eine bedeutend bessere Kapillarisierung auf als das Putamen.

Demgegenüber sind in der Hirnrinde - abgesehen von der Altersgruppe 65-74 Jahre - nur unbedeutende Schwankungen der untersuchten Kapillarparameter zu beobachten.
Betrachtet man diese Kapillarvariationen von Hirnrinde und Putamen unter dem Gesichtspunkt einer altersbedingten Gewichtsabnahme des Gehirns, so wird verständlich, dass dieser Volumen- und Gewichtsverlust weniger eine Folge von Veränderungen der Hirnrinde, als vielmehr das Ergebnis von erheblichen Volumenverminderungen subcorticaler Hirnstrukturen ist.
Ueberraschend war der Befund, dass die Kapillarparameter bei Patienten der Altersgruppe 64-75 Jahre ausgeprägte Veränderungen aufwiesen (Fig. 2).
Hier war eine signifikante Zunahme der Kapillardurchmesser, der Kapillarlänge und des prozentualen Kapillarvolumens zu beobachten. Dieses interessante Ergebnis war von Kreislaufkrankheiten wie Hypertonie, Herzinsuffizienz etc. unabhängig. Auch Diabetes mellitus oder andere Stoffwechselkrankheiten konnten ausgeschlossen werden.
Der Befund spricht möglicherweise für das Vorliegen eines genetisch programmierten, beschleunigten Alterungsprozesses der Gefässwand, welcher vielleicht ein zusätzlicher lebensbegrenzender Faktor darstellt. Die Konstruktion eines geometrischen Profils aus 57 verschiedenen morphometrischen Messresultaten von 17 Patienten mit Hilfe einer Korrespondenz-Analyse

Stereologische Kapillarparameter der Hirnrinde

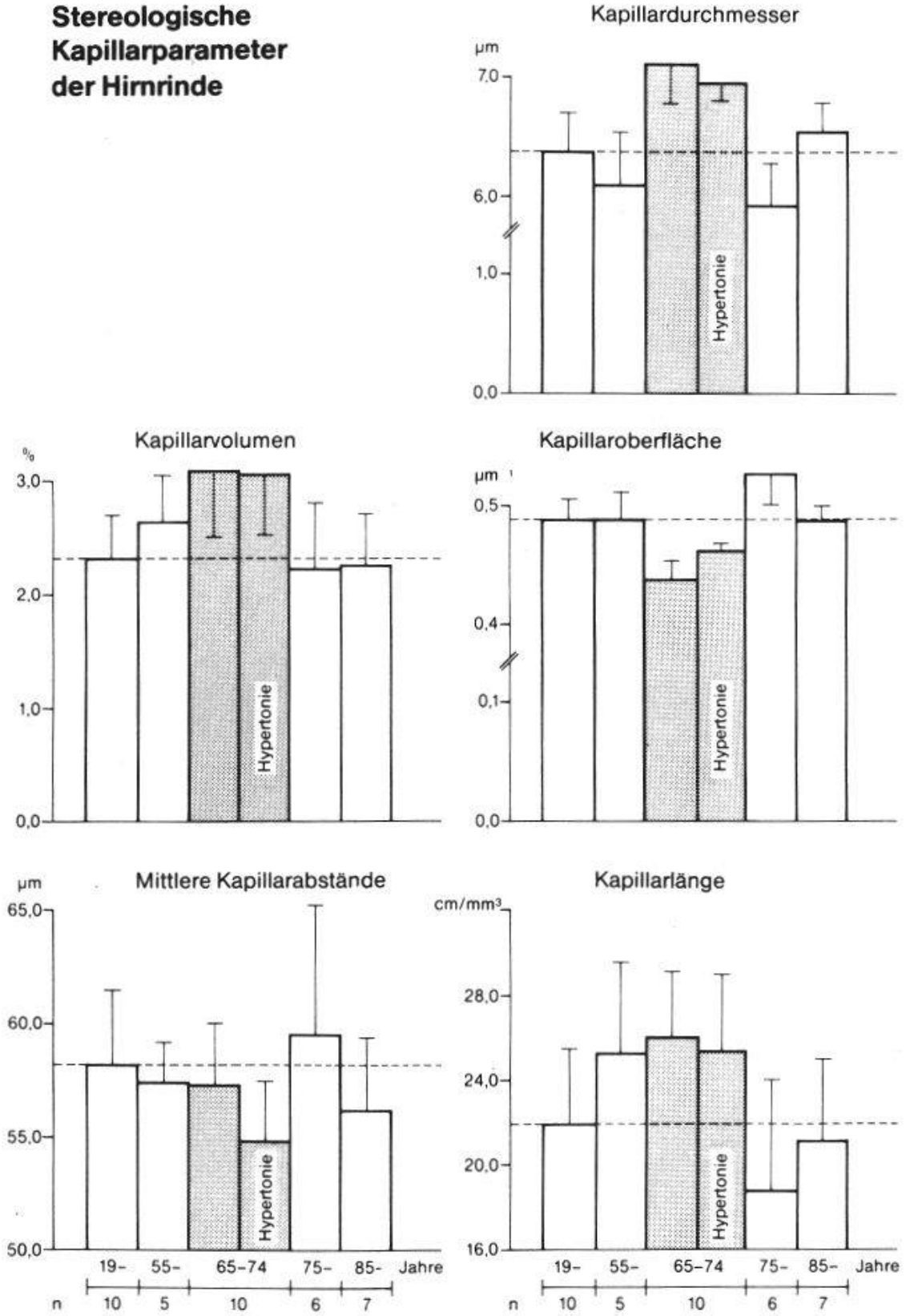


Fig. 2. Stereologische Kapillarveränderungen der Hirnrinde (Gyrus praecentralis) bei sechs Altersgruppen zwischen 19 und 94 Jahren (n = 38). Während sich die Kapillarparameter der Altersgruppen 19 - 54 und 75 - 94 Jahre ähneln, sind in der Gruppe 65 - 74 Jahre (unabhängig vom Vorliegen einer Hypertonie) ausgeprägte Veränderungen der stereologischen Kapillarparameter, insbesondere des Kapillardurchmessers, zu beobachten.

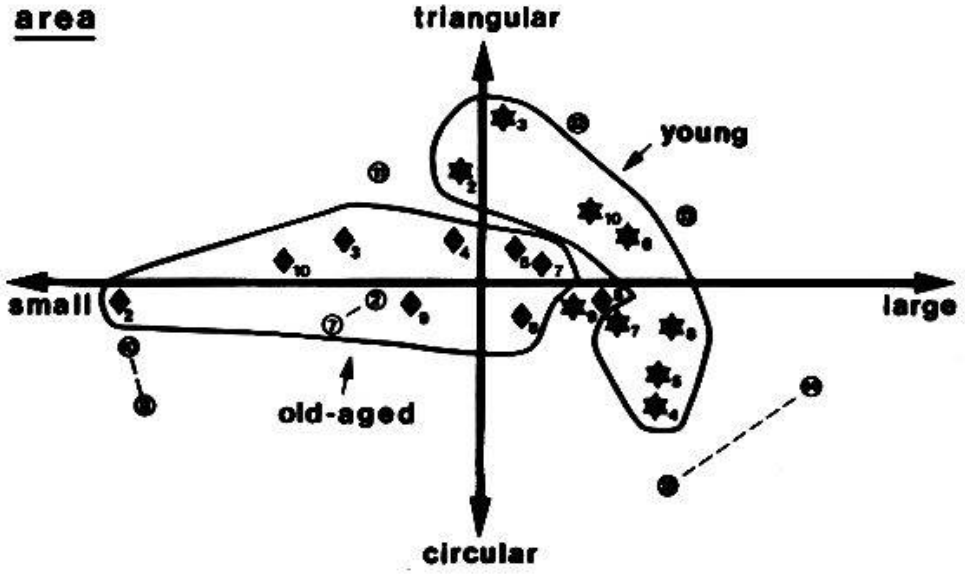


Fig. 3. Verkleinerung der Neuronengrösse in allen Schichten des Gyrus praecentralis bei über 85-jährigen (young =19 - 44 Jahre; old aged =86 - 94 Jahre; die arabischen Ziffern 1 - 10 entsprechen in beiden Gruppen korrespondierenden Schichten der Himrinde, die in zehn gleiche Lagen unterteilt wurde).

lässt ebenfalls eine Gruppierung der Altersklassen erkennen, die auf eine genetische Determinierung der Kapillarveränderungen - insbesondere des Kapillardurchmessers - hinweist.

Die Frage, in welcher Weise kapilläre Parameter mit Nervenzellveränderungen korreliert sind, wurde mittels Zellzählungen und stereologischen Nervenzelluntersuchungen zu beantworten versucht.

Nervenzellzählungen am Olivenkern ergaben in diesem Kerngebiet einen progressiven Nervenzellverlust, der in einem Alter von 94 Jahren etwa 20 % erreicht (SANDOZ und MEIER-RUGE, 1977).

Entsprechende Untersuchungen an der Himrinde stiessen auf das Problem einer fehlenden Definierbarkeit der Ausdehnung der Himrinde, was eine numerische Erfassung der Neuronen verunmöglichte. Aus diesem Grunde konzentrierte sich unsere Untersuchung auf die Messung von Nervenzellfläche, Nervenzellumfang und Form in den verschiedenen Nervenzellschichten der Himrinde (SCHULZ und HUNZIKER in press).

Wir beobachteten nur bei Patienten über 85 Jahren eine signifikante Verkleinerung der Nervenzellen in allen Schichten der Himrinde (Fig. 3). Analoge Befunde wurden auch im Putamen erhoben. Mit Hilfe der Korrespondenz-Analyse liess sich zeigen, dass mit der Grössenabnahme der Nervenzellen eine Verminderung der spezifischen Kapillaroberfläche (S_i/V_i) einhergeht (Fig. 4).

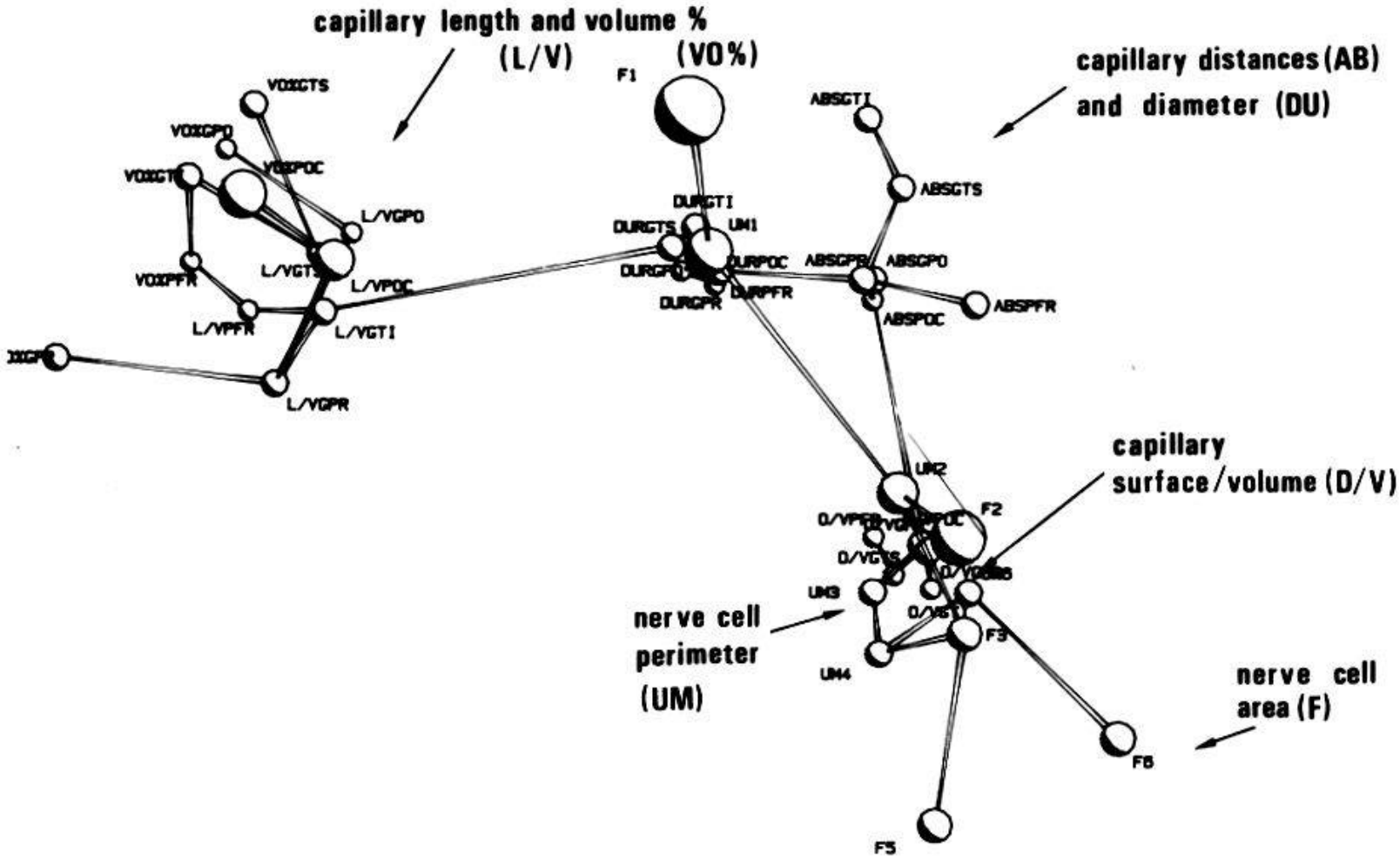


Fig. 4. Korrespondenz-analytische Untersuchungen der bestimmten Kapillar- und Neuronenparameter der Himrinde. Es zeigt sich, dass die Nervenzellgrösse mit der Kapillaroberfläche korrespondiert, während Kapillarlänge und prozentuales Kapillarvolumen davon signifikant verschieden sind.
(F1-F6 = Nervenzellfläche; UM1-UM6 = Nervenzellumfang; DV = Kapillardurchmesser im PFR = Polus frontalis; GPR = Gyrus prae-centralis; GPO = Polus occipitalis; GTS = Gyrus temporalis superior; GTI = Gyrus temporalis inferior; VO % = prozentuales Kapillarvolumen; O/V = kapilläres Oberflächen-Volumen-Verhältnis; ABS = minimale Kapillarabstände; L/ V = Kapillarlänge pro mm3 der vorangehend bezeichneten Hirnrindenregionen).

Ein potentieller Zusammenhang zwischen Hirnstoffwechsel und veränderten Kapillarparametern wurde an Hand der glykolytischen Enzyme des Gehirns untersucht. Es liess sich an dem gleichen Hirnmaterial zeigen, dass der Alterungsprozess des Gehirns durch eine progressive Verminderung der glykolytischen Turnovers charakterisiert ist (MEIER-RUGE et al., 1978; IWANGOFF et al., 1979 a+b).

Eine Korrespondenz-Analyse von morphometrischen und neurochemischen Werten zeigte, dass Nervenzellgrösse und spezifische Kapillaroberfläche direkt mit der Aktivität der glykolytischen Enzyme der Hirnrinde in Zusammenhang stehen.

Diese Resultate bestätigen die kreislauf- und neurophysiologischen Befunde einer Korrelation von elektrischer Hirnaktivität, Sauerstoffverbrauch und Mikrozirkulation des Gehirns (KETY, 1956 b; SOKOLOFF, 1959; GLEICHMAN et al., 1962; INGVAR und RIESBERG, 1965; INGVAR, 1967 a+b; INGVAR et al., 1976; LASSEN et al., 1978).

Auch tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass eine enge Korrelation zwischen Stoffwechsel und Mikrozirkulation besteht (BALDY-MOULINIER und INGVAR, 1968; GYGAX et al., 1975 a-c; McCULLOCH und HARPER, 1977). Die Erzeugung einer hypovolämischen Oligämie durch Senkung des Blutdrucks unter die Schwelle der Autoregulation der Hirnrindendurchblutung führt sowohl zu einer massiven Reduzierung der Mikrozirkulation als auch zu einer Störung des metabolischen Gleichgewichts (GYGAX et al., 1973, 1974 a+b) mit Zusammenbruch des EEG (GYGAX et al., a+b). Morphometrische Untersuchungen zeigten, dass es unter diesen Bedingungen zu einer signifikanten Abnahme der mittleren Kapillarabstände kommt und sich gleichzeitig die spezifische Kapillaroberfläche sowie die Kapillarlänge pro mm3 Hirngewebe vergrössert (HUNZIKER et al., 1974 b; BÄR et al., 1975). Offensichtlich bedingen die sich gesetzmässig ändernden stereologischen Kapillarparameter eine Verbesserung der O_2/CO_2-Austauschfläche sowie eine Zunahme der Resorptionsfläche (HUNZIKER et al., 1974 b; AUEN et al., 1979).

Unter Bedingungen einer hypovolämischen Zirkulationsstörung konnte gezeigt werden, dass ein vasoaktives Pharmakon wie PAPAVERIN zwar die totale Durchblutung des Gehirns erhöht, jedoch weder die Kapillarparameter beeinflusst, noch dem Zusammenbruch des EEG entgegenwirken kann (GYGAX et al., 1975b, 1973). Es liess sich demonstrieren, dass durch Betätigung von Anastomosen (RAVENS, 1974) eine Shunt-Durchblutung induziert wird, welche zu Steal-Phänomenen in der Hirnrinde führt (WIERNSPERGER et al., 1978; MEIER-RUGE et al., 1979). Im Gegensatz dazu führt ein metabolisch aktives Pharmakon wie APOMORPHIN zu einer massiven Zunahme der Mikrozirkulation des Gehirns. Ein gleichzeitig gesteigerter Sauerstoff- und Glukoseverbrauch wurde als Ursache der Durchblutungssteigerung betrachtet (McCULLOCH und HARPER, 1977). Diese metabolische Aktivierung des Gehirns spiegelt sich auch in einer

deutlichen Aktivitätszunahme des EEG wider (MELDRUM et al., 1975). Analoge Befunde konnten mit CO-DERGOCRINE MESYLATE (HYDERGIN^{-R}) erhoben werden (GYGAX et al., 1978; LOEW et al., 1978; MEIER-RUGE et al., 1978).

Die Befunde am Altershirn des Menschen sowie im Tierexperiment sind ein starkes Indiz dafür, dass im Bereich der kapillären Hirndurchblutung eine direkte Interaktion zwischen Hirngewebe und kapillärer Durchblutung besteht. Mit Hilfe nicht-invasiver Untersuchungs-Techniken konnte nachgewiesen werden, dass die kapilläre Mikrozirkulation durch die funktionelle und damit metabolische Aktivität des Gehirngewebes direkt gesteuert wird (REIVICH, 1974; MORGAN et al., 1979; SYLVIA und ROSENTHAL, 1979).

Alecy d', L.G.: Adrenergic and Cholinergic Influence on CBF as determined with the Venous Outflow Method. In: "Neurogenic Control of the Brain Circulation", 327 - 330. Edited by: C. Owman and L. Edvinsson. Pergamon-Press, Oxford, 1977.

Auen E.L., Bourke R.S., Barron K.D., San Filippo B.D., Waldman J.B.: Alterations in Cat Cerebrocortical Capillary Morphometrical Parameters following K^+-induced Cerebrocortical Swelling. Acta Neuropathol. (Berl.) 47, 175-181, 1979.

Baldy-Moulinier M., Ingvar D.H.: EEG-frequency Content related to Regional Blood Flow of Cerebral Cortex in Cat. Exp. Brain Res. 5, 55-60, 1968.

Bär Th., Wolff J.R., Hunziker O.: Effects of Different Hemodynamic Conditions on Brain Capillaries: Alveolar Hypoxia, Hypovolemic Hypotension, and Ouabain Edema. In: "Advances in Neurosurgery Brain Hypoxia Pain", Vol. 3/ pp. 10-19. Edited by: H. Penzholz, M. Brock, J. Hamer, M. Klinger and O. Spoerri. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1975.

Chiang J., Kowada M., Ames A., Wright R.L., Majno G.: Cerebral Ischemia. III. Vascular Changes. Am. J. Pathol. 52, 455-477, 1968.

Cuypers J., Matakas F.: The Effect of Post-ischemic Hyperemia on Intracranial Pressure and the No Reflow Phenomenon. Acta Neuropath. (Berl.), 29, 73-84, 1974.

Denn M.J., Stone H.L.: Cholinergic Innervation of Monkey Cerebral Vessels. Brain Res. 113, 394-399, 1976.

Edvinsson L., Owman Ch.: Pharmacological Characterization of Post-synaptic Vasomotor Receptors in Brain Vessels. In: "Neurogenic Control of the Brain Circulation", pp. 167-183. Edited by: C. Owman and L. Edvinsson. Pergamon-Press, Oxford, 1977.

Fischer E.G., Ames A., Hedley-Whyte E.T., O'Gorman St.: Reassessment of Cerebral Capillary Changes in Acute Global Ischemia and Their Relationship to the "No-Reflow Phenomenon". Stroke, 08, 36-39, 1977.

Furchgott R.F.: Post-synaptic Adrenergic Receptor Mechanisms in Vascular Smooth Muscle. In: "Vascular Neuroeffector Mechanisms", pp. 131-142. Edited by: J.A. Bevan, G. Burnstock, B. Johansson, R.A. Maxwell and O.A. Nedergaard. S. Karger-Verlag, Basel, 1976.

Gleichmann U., Ingvar D.H., Lassen N.A., Lübbers D.W., Siesjö B.K., Thews G.: Regional Cerebral Cortical Metabolic Rate of Oxygen and Dioxide, Related to EEG in the Anesthetized Dog. Acta physiol. scand. 55, 82-94, 1962.

Gottstein U.: Pharmacological Studies of Total Cerebral Blood Flow in Man with Comments on the Possibility of Improving Regional Cerebral Blood Flow by Drugs. Acta neurol. scand. 41, Suppl. 14, 136-141, 1965.

Gottstein U.: Behandlung der zerebralen Mangeldurchblutung. Eine kritische Uebersicht. Internist 15, 575-587, 1974.

Gygax P., Emmenegger H., Stosseck K.: Quantitative Determination of Cortical Microflow and EEG in Graded Hypercapnia. Stroke 4, 360-361, 1973.

Gygax P., Emmenegger H., Dixon R., Peier A.: The Effect of Artificially Reduced Cerebral Blood Flow on the Electrical Brain Activity in the Cat. Acta Cardiologica XIX, 239-246, 1974a.

Gygax P., Emmenegger H., Dixon R., Peier A.: The Effect of Hypovolemic Oligemia on the Cerebral Microcirculation and EEG in the Cat (Wigger's Model). In: "Pathology of Cerebral Microcirculation", pp. 386-394. Edited by: J. Cervos-Navarro. Walter de Gruyter & Co., Berlin, 1974b.

Gygax P., Emmenegger H., Stosseck K.: Quantitative Determination of Cortical Microflow and EEG in Graded Hypercapnia. In: "Cerebral Circulation and Metabolism", pp. 371-374. Edited by: T.W. Langfitt, L.C. McHenry jr., M. Reivich and H. Wollman. Springer-Verlag, Heidelberg, 1975a.

Gygax P., Hunziker O., Schulz U., Schweizer A.: Experimental Studies on the Action of Metabolic and Vasoactive Substances in the Brain. Triangle 14, 80-89, 1975b.

Gygax P., Stosseck K., Emmenegger H., Schweizer A.: Influence of Anesthetics on Cortical Microflow and EEG in Arterial Hypotension. Comparison between Pentobarbital and N_2O/O_2-Anesthesia. In: "Blood Flow and Metabolism in the Brain", pp. 11.14-11.15. Edited by: M. Harper, B. Jennet, D. Miller and J. Rowan. Churchill-Livingstone, Edinburgh, London, New York, 1975c.

Gygax P., Wiernsperger N., Meier-Ruge W., Baumann Th.: Effect of Papaverine and Dihydroergotoxine Mesylate on Cerebral Microflow, EEG, and pO_2 in Oligemic Hypotension. Gerontology 24, 14-22, 1978.

Hachinski V.C.: Atherosclerosis and Senility: Guilt by Association? Update, 53-54, 1976.

Hassler O.: Vascular Changes in Senile Brains. Acta Neuropathologica 5, 40-53, 1965.

Hassler O.: Arterial Deformities in Senile Brains. Acta Neuropathol. 8, 219-229, 1967.

Hauth H., Richardson B.P.: Chapter 6. Cerebral Vasodilators. Annual Reports in Medic. Chemistry, 12, 49-59, 1977.

Hunziker O., Abdel'al S., Schulz U.: The Aging Human Cerebral Cortex: A Stereological Characterization of Changes in the Capillary Net. J. of Gerontology, 34, 345-350, 1979.

Hunziker O., Frey H., Schulz U.: Morphometric Investigations of Capillaries in the Brain Cortex of the Cat. Brain Res. 65, 01-11, 1974a.

Hunziker O., Emmenegger H., Frey H., Schulz U., Meier-Ruge W.: Morphometric Characterization of the Capillary Network in the Cat's Brain Cortex: A Comparison of the Physiological State and Hypovolemic Conditions. Acta Neuropath. (Berl.) 29, 57-63, 1974b.

Hunziker O., Schweizer A.: Post-mortem Changes in Stereological Parameters of Cerebral Capillaries. Beitr. Path. 161, 244-255, 1977.

Ingvar D.H.: Cerebral Metabolism, Cerebral Blood Flow and EEG. Electroenceph. Clin. Neurophysiol., Suppl. 25, 102-106, 1967a.

Ingvar D.H.: Cerebral Metabolism, Cerebral Blood Flow and EEG. Recent Advances in Clinical Neurophysiology, Electroenceph., Clin. Neurophysiology, Suppl. 25, 1967b.

Ingvar D.H., Baldy-Moulinier M., Sulg J., Hörman S.: Regional Cerebral Blood Flow Related to EEG. Acta neurol. scand. Suppl. 14, 179-182, 1965.

Ingvar D.H., Brun A., Hayberg B., Gustafson L.: Regional Cerebral Blood Flow in the Dominant Hemisphere in Confimed Cases of Alzheimer's Disease, Pick's Disease and Multi-infarct Dementia; Relationship to Clinical Symptomatology and Neuropathological Findings. In: "Alzheimer's Disease: Senile Dementia and Related Disorders", pp. 203-211. Edited by: R. Katzman, R.D. Terry and K.L. Bick. Aging, Vol. 7, Raven-Press, New York, 1978.

Ingvar D.H., Risberg J.: Influence of Mental Activity upon Regional Cerebral Blood Flow in Man. Acta neurol. scand. 41, Suppl. 14, 183-186, 1965.

Ingvar D.H., Sjölund B., Ardö A.: Correlation Between Dominant EEG Frequency, Cerebral Oxygen Uptake and Blood Flow. Electroencephal. Clin. Neurophysiol. 41, 268-276, 1976.

Iwangoff P., Reichlmeier K., Enz A., Meier-Ruge W.: Neurochemical Findings in Physiological Aging of the Brain. Interdiscipl. Topics Geront. 15, 13-33, 1979a.

Iwangoff P., Armbruster R., Enz A., Meier-Ruge W., Sandoz P.: Glycolytic Enzymes from Human Autoptic Brain Cortex: Normally Aged and Demented Cases. In: "Biochemistry of Dementia", (in press). Edited by: P.J. Roberts. John Wiley and Sons Ltd., Chichester England, 1979b.

Katzman R., Karasu T.: Differential Diagnosis of Dementia. In: "Neurological and Sensory Disorders in Elderly", pp. 103-104. Edited by: W.S. Fields. Stratton Intercont. Med. Book Corp., New York, 1975.

Kety S.S.: Human Cerebral Blood Flow and Oxygen Consumption as Related to Aging. Res. Publd. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis. 35, 31-45, 1956a.

Kety S.S.: Human Cerebral Blood Flow and Oxygen Consumption as Related to Aging. J. chron. Dis. 3, 459-477, 1956b.

Kovach A.G.B., Hamar J., Nyary I., Sandoz P., Reivich M., Dora E., Gyulai L., Eke A.: Cerebral Blood Flow and Metabolism in Hemorrhagic Shock in the Baboon. In: "Blood Flow and Metabolism in the Brain", Vol. 2, 19. Edited by: M. Harper, B. Jennett, D. Miller and J. Rowan. Churchill-Livingstone, Edinburgh, London, New York, 1975.

Lassen N.A.: Cerebral Blood Flow and Oxygen Consumption in Man. Physiol. Rev. 39, 183-238, 1959.

Lassen N.A., Ingvar D.H., Skinhøj E.: Brain Function and Blood Flow. Changes in the Amount of Blood Flowing in Areas of the Human Cerebral Cortex, Reflecting Changes in the Activity of Those Areas, are Graphically Revealed with the Aid of a Radioactive Isotope. Scientific American, 239, 62-71, 1978.

Lavyne M., Wurtman R.J., Moskowitz M., Zervas N.: Brain Catecholamines and Cerebral Blood Flow. Life Science 16, 475-486, 1975.

Lindenberg R.: Die Gefässversorgung und ihre Bedeutung für Art und Ort von Kreislaufbedingten Gewebeschäden und Gefässprozessen. In: "Störungen des Blutkreislaufes und ihre Folgen für das Zentralnerven-System", pp. 1071-1164. Editors: F. Henke, O. Lubarsch und R. Rössle. Handb. der spez. pathol. Anat. und Histol.: Nervensystem, Vol. XIII/1B. Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1957.

Loew D.M., Deusen van E.B., Meier-Ruge W.: Effects on the Central Nervous System. In: "Ergot Alkaloids and Related Compounds". Edited by: B. Berde and H.O. Schild. Handb. Exp. Pharm. 49, 421-531. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1978.

Lowe D., Schieweck Chr., Meier-Ruge W., Bangerter D., Wolff J.R.: The Effect of Ouabain on the Ultrastructure of Cerebral Arterioles and Surrounding Tissue, Studied by a Cannulation of a Cerebral Artery. Z.ges. Exp., Med. Exp. Chir. 166, 97-114, 1975.

McCulloch J., Harper A.M.:Cerebral Circulation: Effect of Stimulation and Blockade of Dopamine Receptors. Am.J.Physiol. 233, (2), H222-H227, 1977.

Meier-Ruge W., Emmenegger H., Gygax P., Iwangoff P., Walliser Chr., Cerletti A.: About the Pathophysiology and Therapy of Cerebral Insufficiency. A Contribution to the Experimental Gerontology of the Brain. In: "Altern", pp. 153-167. Edited by: D. Platt. Schattauer-Verlag, Stuttgart, New York, 1974.

Meier-Ruge W., Emmenegger H., Enz A., Gygax P., Iwangoff P., Wiernsperger N.: Pharmacological Aspects of Dihydrogenated Ergot Alkaloids in Experimental Brain Research. Pharmacology 16, Suppl. 1, 45-62, 1978a.

Meier-Ruge W., Gygax P., Emmenegger H., Iwangoff P.: Pharmacological Aspects of Ergot Alkaloids in Gerontological Brain Research. In: "Physiology and Cell Biology of Aging", (Aging, Vol. 8), pp. 203-221. Edited by: A. Cherkin et al., Raven-Press, New York, 1979.

Meldrun B., Anlezark G., Trimble M.: Drugs Modifying Dopaminergic Activity and Behaviour, the EEG and Epilepsy in Papio Papio. Europ. J. Pharmacol. 32, 203-213, 1975.

Morgan M.Y., James J.M., Sherlock S.: The Effect of Bromocriptine on Cerebral Blood Flow and Metabolism in Chronic Hepatic Encephalopathy. Acta neurol. scand. 60, Suppl. 72, 118-119, 1979.

Owman Ch., Edvinsson L.: Histochemical and Pharmacological Approach to the Investigation of Neurotransmitters with Particular Regard to the Cerebrovascular Bed. In: "Neurogenic Control of the Brain Circulation", pp. 15-38. Edited by: Ch. Owman and L. Edvinsson. Pergamon-Press, Oxford, 1977.

Ravens J.R.: Anastomoses in the Vascular Bed of the Human Cerebrum. In: "Pathology of Cerebral Microcirculation", pp. 26-38. Edited by: J. Cervos-Navarro. Walter de Gruyter, Berlin, New York, 1974.

Reivich M.: Blood Flow Metabolism Couple in Brain. Res. Publ. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis. 53, 125-140, 1974.

Reivich M., Kuhl D., Wolf A., Greenberg J., Phelps M., Ido T., Casella V., Fowler J., Hoffman E., Alavi A., Som P., Sokoloff L.: The (^{18}F) Fluorodeoxyglucose Method for the Measurement of Local Cerebral Glucose Utilization in Man. Circ. Res. 44, 127-137, 1979.

Rennels M.L., Nelson E.: Capillary Innervation in the Mammalian Central Nervous System: An Electron Microscopic Demonstration. Amer. J. Anat. 144, 233-241, 1975.

Robertis de E.D.P.: Some New Electron Microscopical Contributions to the Biology of Neurologia. Progress in Brain Res. 15, 01-11, 1965.

Sandoz P., Meier-Ruge W.: Age-related Loss of Nerve Cells from the Human Inferior Olive, and Unchanged Volume of its Gray Matter. IRCS Medical Science 5, 376, 1977.

Slater E., Roth M.: Ageing and the Mental Diseases of the Aged. Clinical Psychiatry, 533-629. Baillière-Tindall, London, 1977.

Sokoloff L.: The Action of Drugs on the Cerebral Circulation. Pharmacol. Rev. 11, 01-85, 1959.

Suwa N., Takahashi T.: Morphological and Morphometrical Analysis of Circulation in Hypertension and Ischemic Kidney. Urban & Schwarzenberg, München, Berlin, Wien, 1971.

Sylvia A.L., Rosenthal M.: Effects of Age on Brain Oxidative Metabolism in Vivo. Brain Res. 165, 235-248, 1979.

Schulz U., Hunziker O.: Comparative Studies of Neuronal Perikaryon Size and Shape in the Aging Cerebral Cortex. J. Gerontol. (in press).

Tomlinson B.E.: Morphological Brain Changes in Non-demented Old People. Symposium Organized by the Interdisciplinary Society of Biological Psychiatry and the Dutch Society of Neuro-Psychology, pp. 39-57. Edited by: H.M. Van Praag and A.F. Kalverboer. De Erven F. Bohn, N.V. Haarlem, 1972.

Wiederhold K.-H., Bielser W. jr., Schulz U., Veteau M.-J., Hunziker O.: Three-dimensional Reconstruction of Brain Capillaries from Frozen Serial Sections. Microvascular Res. 11, 175-180, 1976.

Wiernsperger N., Gygax P., Danzeisen M.: Cortical pO_2-Distribution during Oligemic Hypotension and its Pharmacological Modifications. Arzneimittel-Forsch. 28 (I), 768-770, 1978.

Wolff J.R.: Ueber die Möglichkeiten der Kapillarverengung im Zentralnervensystem. Z. Zellforsch. 63, 593-611, 1964.

Wolff J.R., Schieweck Chr., Emmenegger H., Meier-Ruge W.: Cerebrovascular Ultrastructural Alteration After Intra-arterial Infusion of Ouabain, Scilla-glycosides, Heparin and Histamin. Acta neuropath. (Berlin), 31, 45-58, 1975.

Wolff J.R., Bär Th.: Development and Adult Variations of the Pericapillary Glial Sheath in the Cortex of Rat. In: The Cerebral Vessel Wall", pp. 07-13. Edited by: J. Cervos-Navarro et al. Raven-Press, New York, 1976.

Adresse der Autoren: Doz. Dr. W. Meier-Ruge und Frau U. Schulz, Präklinische Forschung, Sandoz AG, Lichtstrasse 35, CH 4056 Basel (Schweiz).