

Institut für Altersforschung

Voll Text

1. Arbeitsgruppe Stoffwechsel im Alter (Prof. Dr. K.H. Tragl)

Im Berichtszeitraum wurde die Arbeit „The effect of age and gender on cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells and markers of bone metabolism“ (Prof. Pietschmann) in der Zeitschrift *Experimental Gerontology* zur Publikation angenommen. In diesem Projekt wurde die Altersabhängigkeit der zellulären Zytokin-Produktion in Beziehung zu Sexualhormonspiegeln und Markern des Knochenstoffwechsels analysiert. Unsere Ergebnisse haben signifikante Veränderungen der Zytokin-Produktion durch T-Zellen und Monozyten mit dem Alter ergeben; für bestimmte Zytokine (Interferon-g, Interleukin-10 bei T-Zellen, Interleukin-6 und Tumor necrosis factor- α bei Monozyten) waren diese Veränderungen geschlechtsspezifisch. Die Untersuchungen des Knochenstoffwechsels ergaben ein Ansteigen des Knochenumsatzes mit dem Alter bei beiden Geschlechtern. Im Gegensatz zu Daten in der Literatur, die für eine Rolle von Interleukin-1 und Tumor necrosis factor- α in der Pathogenese des frühen postmenopausalen Knochenverlustes sprechen, fand sich bei unseren älteren Probandinnen kein Anstieg der erwähnten klassischen Knochen-resorbierenden Zytokine, sondern eine vermehrte Produktion von Zytokinen, welche den Knochenabbau hemmen (Interleukin-4, Interleukin-10, Interferon-g). Der Anstieg dieser Zytokine könnte als Kompensationsmechanismus, der einen weiteren Knochenverlust verhindern soll, aufgefasst werden. Teilergebnisse dieses Projekt wurden beim 30. European Symposium on Calcified Tissues präsentiert.

Im Berichtszeitraum wurden weiters die Arbeiten zum Projekt „Die Regulation der Generation von Osteoklasten“ fortgesetzt. Ziel des Projektes ist es, in einem Zellkulturmodell die Beeinflussbarkeit der Generation von Osteoklasten aus hämatopoetischen Vorläuferzellen zu analysieren; erste Ergebnisse sprechen für eine Steigerung der Osteoklasten-Generation durch Bone morphogenetic protein-5.

Aus dem Arbeitsbereich klinische Osteoimmunologie ist 2003 die Publikation „Serum levels of osteoprotegerin increase with age in a healthy adult population“ in der Zeitschrift *Bone* erschienen.

2003 ist ein Buchbeitrag zum Thema „Etiology and pathogenesis of osteoporosis“ sowie eine Übersichtsarbeit „Pathogenese der Osteoporose bei chronischer Polyarthritits“ erschienen. Im Berichtszeitraum wurde weiters ein Übersichtsartikel zum Thema „Bedeutung vom Vitamin D im Immunsystem“ verfasst.

Zum Projekt „Ist die Somatopause alter Menschen durch Hemmung der zerebralen Acetylcholinesterase abwendbar?“ (Dr. R. P. Obermayr, Dr. L. Mayerhofer) sind die beiden initialen Pilotstudien nun abgeschlossen.

Gesunde Erwachsene zeigen mit zunehmendem Alter eine progrediente Abnahme ihrer Wachstumshormon (Growth Hormone, GH)-Sekretion um ca. 14% pro Dekade ab dem 20. Lebensjahr. Das führt zur Abnahme der Serumspiegel des GH und Insulin Like Growth Factor I (IGF-I), d.h. es manifestiert sich die "Somatopause". Zahlreiche Studien an alten Menschen mit GH-Mangel ergaben folgende Befunde, die als Folge der Somatopause aufgefasst werden, zugleich jedoch geläufige Altersveränderungen darstellen:

- [1] Zunahme des Körperfettanteils mit zentripetaler Fettumverteilung (intraabdominale Fettzunahme = "Apfeltyp"). Diese zentripetale Fettumverteilung ist assoziiert mit verminderter Glucosetoleranz und erhöhter Insulinresistenz, Ansteigen der Triglyzerid- und LDL-Cholesterinspiegel, gestörter Fibrinolyse, gesteigerter Prävalenz von arterieller Hypertonie und damit Atherosklerose.
- [2] Abnahme von Skelettmuskelmasse und -kraft sowie Abnahme der Knochenmasse.
- [3] Reduktion des Herzminutenvolumens und der adaptiven Herzminuten-Volumszunahme.

Erste Pilotstudie:

In dieser Pilotstudie an 8 freiwilligen gesunden Probanden (Alter 65-69 Jahre) konnten die Studienleiter zeigen, dass Rivastigmin 4,5 mg peroral appliziert bei wiederholter GHRH Stimulation (standardisierter GHRH-Test) zu einer hochsignifikanten ($p=0,014$) 20-fachen Steigerung der GH-Ausschüttung beim alten Menschen führt. Rivastigmin zeigte sich in dem Experiment als hochwirksame Substanz zur kurzfristigen Steigerung der GH-Ausschüttung.

Diese neuen selektiven zerebralen Acetylcholinesterasehemmer eröffnen somit die therapeutische Vision von gut verträglichen und peroral applizierbaren Substanzen zur physiologischen Steigerung der GH-Ausschüttung beim alten Menschen, die zur Minderung altersbedingter Funktionsdefizite wertvoll sein könnten (siehe oben).

Zweite Pilotstudie:

Ziel der 2. Pilotstudie war es, die Effektivität der Stimulierung der GH-Sekretion durch das sehr gut verträgliche, peroral applizierbare und in breitem Einsatz befindliche Medikament Donepezil (Arizept®), über einen Zeitraum von 8 Wochen hinsichtlich einer „physiologischen“ Steigerung von GH und IGF-I zu prüfen. Diese neue Fragestellung wurde weltweit bis dato nirgendwo bearbeitet.

10 gesunde Männer im Alter von 61 bis 66 Jahren wurden untersucht. Nach Bestimmung der Basalwerte von GH, IGF-I und der GH-AUC (area under the curve, GHRH-Test) um 08:00 h wurde Donepezil 10 mg pro Tag oral für 8 Wochen verabreicht. Anschließend wurden dieselben Messungen ident wiederholt.

Nach der 8-wöchigen Donepezil Therapie zeigte sich eine Verdoppelung der basalen GH Spiegel ($p=0,008$) sowie eine Steigerung der GH AUC um 52% ($p=0,009$), die IGF-I Spiegel stiegen um 30% ($p=0,003$), was den Werten von um etwa 20 Jahren jüngeren Männern entspricht. Unter Donepezil Therapie kommt es also zu einem signifikanten und wahrscheinlich klinisch relevanten Aktivitätsanstieg der GH/IGF-I Achse bei älteren Männern. Dies eröffnet erstmalig die therapeutische Perspektive, die Manifestationen der Somatopause auf physiologische Weise hintanzuhalten.

Die von OA Dr. Köcher geleitete Studie „Untersuchung über prognostische Wertigkeit von Arrhythmien, die während Infekten älterer Menschen auftreten“ dauert aus organisatorischen Gründen wahrscheinlich länger als geplant.

Die Untersuchung rekrutiert 75-jährige Patienten, die mit Infektionen an der 1. Med. Abteilung aufgenommen werden. Mittels Holter-EKG werden ventrikuläre Arrhythmien im Infektionszeitraum registriert. Weitere klinische Daten werden erhoben und das Überleben der Patienten wird über mehrere Jahre nachverfolgt.

Am 1. April 2001 wurde mit der Rekrutierung begonnen. In weiterer Folge stellte sich heraus, dass das Auffinden der Patienten einen größeren Zeitaufwand erfordert, als angenommen, und dass die Frequenz dieser Patienten auch besonders über die Sommermonate gering war. Somit kommt es zu einer Verzögerung der Rekrutierung und der Rekrutierungszeitraum wird sich auf bis zu 5 Jahre verlängern. Die Untersuchung wurde im Jahr 2003 mit einigen organisatorischen Unterbrechungen fortgesetzt. Per Ende 2003 sind 108 Patienten rekrutiert und deren Daten erfasst. Im nächsten Schritt wird die Erhebung der Überlebensdaten mit einer Abfrage geprüft werden.

Herr OA Dr. Spinka befasst sich mit der Diabetes Studie:

Am Ludwig Boltzmann Institut für Altersforschung ist die Durchführung einer Interventionsstudie an Patienten mit Diabetes mellitus geplant. Es gilt als gesichert, dass Diabetes mellitus unabhängig von arterieller Hypertension zur Entwicklung von Myocardhypertrophie führt, die ihrerseits ein gesteigertes kardiovaskuläres Risiko darstellt. Neben der Entwicklung von Herzinsuffizienz und Myocardinfarkt sind diese Patienten auch besonders von einem Arrhythmierisiko bis hin zum plötzlichen Herztod bedroht.

Ziel der Studie ist es, den Beweis zu erbringen, dass eine suffiziente Therapie des Diabetes mellitus, die sich in einer signifikanten Besserung der HBA1c Werte der Patienten erfassen lässt, auch zu einer Regression der Linkshypertrophie führt. Zu diesem Zweck ist eine Langzeitdokumentation von Patienten mit Diabetes mellitus hinsichtlich der HBA1c Werte einerseits und der echokardiographisch erfassten linksventrikulären Muskelmasse geplant. Bisher wurden die Baseline Daten von 23 Patienten dokumentiert.

2. Arbeitsgruppe Demenzforschung (Prof. Dr. W. Danielczyk)

Die „Höchstaltrigenstudie“ ruht derzeit und soll 2004 fortgesetzt werden

Das Projektziel ist :

1) Querschnittsuntersuchung über die Häufigkeit der Demenz vom Alzheimer Typ bei Hoch- und Höchstbetagten. Bei Patienten über 80 Jahren soll die Untersuchung nach einem Jahr wiederholt werden.

2) Nachuntersuchung nach 1 bzw. 2 Jahre.

Ablauf : Untersuchung einer Stichprobe von 200 Patienten Wiener Pflegeheime, hinsichtlich der Häufigkeit und Ausprägung kognitiver Defizite und dementieller Erkrankungen, sowie neurologischer und biologischer (APO-E, Serotonin, MAO) Parameter. Die Altersstichproben werden dabei mit 70-79, 80-89, 90-99jährige sowie über 100jährigen festgelegt.

Es werden psychologischer Tests ca. 2 Stunden pro Patient durchgeführt (Vorselektion, Krankengeschichte, Testung, Auswertung, Befundung). Neurologischer Status ca 1 Stunde (bei einem Teil der Patienten inklusive CT und EEG). Blutparameter werden von Prof. Riederer analysiert.

3. Arbeitsgruppe Pharmakokinetik im Alter (Prof. Dr. K. Turnheim)

Die Arbeiten am Projekt „Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Phenprocoumon im Alter“ wurden mit einem geänderten Studienprotokoll fortgesetzt. Diese Protokolländerung wurde von der Ethikkommission der Stadt Wien ohne Einwände zur Kenntnis genommen. Jedoch erwies sich auch dieses Studienprotokoll als zu kompliziert und daher wurde festgestellt, dass diese Studie unter den Bedingungen Wiener Krankenanstalten nicht durchführbar ist. Daher wurde intensiv versucht, ein anderes Pharmakon zu finden, dessen Pharmakokinetik im Alter noch nicht untersucht wurde. Von Interesse sind die selektiven COX-2 Inhibitoren Rofecoxib und Valdecoxib. Für beide Pharmaka stehen Angaben zur Pharmakokinetik im Alter nur in Form nicht-veröffentlichter Angaben zur Verfügung.

Im Berichtszeitraum erschien die Übersichtsarbeit „When drug therapy gets old: Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly“, die über Einladung von Prof. Wick, Innsbruck ausgearbeitet wurde.

4. Arbeitsgruppe Bewegungsapparat im Alter (Prof. Dr. R. Willvonseder)

Schwerpunkte der Arbeitsgruppe sind nach wie vor die Erforschung von Knochenerkrankungen, insbesondere metabolische Knochenerkrankungen im Alter mit dem Ziel der Optimierung der Frühdiagnostik und kausaler Therapieansätze.

Im Jahre 2003 wurden klinische Studien an Patienten des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder und des Krankenhauses der Barmherzigen Schwestern in Wien durchgeführt. Grundlagenforschung wie Untersuchungen über Zytokine wurden am Institut für Pathophysiologie, laborchemische Untersuchungsmethoden wurden im Ludwig Boltzmann-Institut für Endokrinologie im AKH Wien durchgeführt.

Forschungsergebnisse:

Nun mehr wurde das Projekt über osteologische Parameter an einem österreichischen Normkollektiv mit der Publikation von zwei Arbeiten im European Journal of Clinical Investigation beendet. In der Publikation über Vitamin D und Kalziumstatus wurde erstmalig für die österreichische Bevölkerung der durchschnittliche 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumspiegel bestimmt. Derartige Daten waren für andere Länder in Europa und weltweit bereits verfügbar. Eine Hypovitaminose konnte in etwa 26% der gesunden Bevölkerung erhoben werden, allerdings war eine direkte Korrelation zur Knochendichte nicht nachweisbar. Des weiteren war keine Abnahme der Vitamin-D-Aufnahme und der Kalziumaufnahme durch Nahrungsmittel in den ältesten Lebensjahrzehnten feststellbar.

In einer weiteren Publikation, die ebenfalls im European Journal of Clinical Investigation erschien, wurde die österreichische Bevölkerung hinsichtlich der Knochendichte untersucht. Bei der Erhebung eigener Normwerte zeigte sich eine geringere Anzahl von Fällen mit Osteoporose im Vergleich zu den üblicherweise verwendeten Maschinennormwerten. Einige wenige Vergleichsarbeiten zeigen trendmäßig ähnliche Daten europaweit, sodass die Diagnose Osteoporose allein an Hand der Knochendichte mit einer Reihe von Fehlinterpretationen verbunden ist. In beiden Arbeiten wurden österreichweit Ergebnisse von 17 österreichischen Zentren mit mehr als 1400 Patienten eingeholt.

Im Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern, Univ. Prof.Dr.Resch wird eine 3-D-Analyse von Knochenstrukturen aus Knochenbiopsien in Zusammenarbeit mit Univ.Prof.Dr.Grampp und Univ.Prof.Dr.Klaushofer untersucht. Des weiteren wird der Einfluss von Bisphosphonaten nach Implantation einer Totalendoprothese in einer randomisierten Doppelblindstudie erhoben. Eine weitere klinische Fragestellung in wie weit Raloxifen mit Fluoriden eine vorteilhafte Kombination bietet ist als Publikation in der Zeitschrift Osteoporosis International eingereicht.

Geplant ist nun schwerpunktmäßig als gemeinsames Projekt die Genetik der männlichen Osteoporose zu bearbeiten. Dabei werden wir durch die Genanalysen von Univ.Prof.Dr.Obermaier-Pietsch von der Medizinischen Univ.Klinik Graz unterstützt. Da Genanalysen eine hohe Zahl von Probanden benötigen

wird die Rekrutierungsphase für das Jahr 2004 veranschlagt, im Anschluss daran die Auswertung und Publikation.

Welche genetischen Komponente bei männlicher Osteoporose zu treffen ist bisher ungenügend untersucht.

5. Arbeitsgruppe Alzheimer-Demenzforschung Transdanubien (Prof. DDr. P. Fischer)

Die Alzheimer Demenz betrifft derzeit mindestens 120 000 Österreicher; für das Jahr 2040 sind 200 000 Patienten prognostiziert. Das Wissen um die Risikofaktoren der Alzheimer Demenz ist Basis zukünftiger präventiver Bemühungen zur Verhinderung dieser „Seuche des 22. Jahrhunderts“. Die Frühdiagnose der Alzheimer Demenz ist Basis einer frühen Therapie der Erkrankung. Die Vienna Transdanube Aging „VITA“ ist eine interdisziplinäre, prospektive, bevölkerungsbezogene, gerontologische Kohortenstudie an allen zum Stichtag (1.5.2000) 75-jährigen Einwohnern des 21. und 22. Wiener Gemeindebezirks. Die zentrale Fragestellung der Studie ist die Vorhersage der Altersdemenz, also die Frühdiagnose der Alzheimer Demenz noch vor dem klinischen Stadium der Demenz, also noch vor der Behinderung des Patienten. Dies ist gleichbedeutend mit der Fragestellung nach den Risikofaktoren der Alzheimer Demenz. Diese werden in biochemischen, genetischen, bildgebenden, neuropsychologischen, geriatrischen, neurologischen und psychiatrischen Parametern gesucht. Neben den neuro-psychiatrischen Daten werden umfangreich allgemeinmedizinische (Interne Komorbiditäten, Medikamentenanamnese, Operationsanamnese, Ernährungsgewohnheiten, Substanzmißbrauch) und psychosoziale Daten (Life events, Bildung, Beruf, Hobbies, geistige Aktivität, soziale Aktivität, körperliche Aktivität) erhoben.

Die VITA Studie ist eine Kooperation verschiedener Abteilungen des Donauspitals (Abteilungen für Labormedizin, Prof. Dr. K. Bauer, Doz. Dr. K. Huber; Nuklearmedizin, Prof. Dr. Th. Leitha; Röntgenologie, Prof. Dr. W. Hruby, Dr. W. Krampla; Neurologie, Prof. Dr. W. Kristoferitsch, Dr. H. Schreiber; Psychiatrie, Prim. Dr. M. Haushofer, OA Dr. M. Rainer) mit dem Institut für Klinische Neurobiologie, Wien (Prof. Dr. K. Jellinger) dem Institut für Medizinische Statistik (Prof. Dr. P. Bauer), dem Anatomischen Institut (Prof. Dr. R. Bittner), dem Institut für Medizinische Psychologie (Prof. Dr. U. Kropiunigg) und der Psychiatrischen Klinik (Prof. DDr. P. Fischer, Prof. Dr. C. Barnas) der Universität Wien. Internationale Kooperationspartner sind die Psychiatrische Klinik Würzburg (Prof. Dr. P. Riederer, Fr. Dr. E. Grünblatt), die Memory Clinic der Geriatrischen Universitätsklinik Basel (Prof. Dr. A. Monsch), die Psychiatrische Klinik der TU München (Prof. Dr. H. Förstl) und die Psychiatrische Klinik der FU Berlin (Priv. Doz. Dr. F. Reischies).

Bis Ende 2002 wurde die sogenannte Basispopulation (606 Einwohner Transdanubiens mit Geburtstag zwischen dem 1.5.1925 und dem 15.6.1926) der detaillierten ersten Querschnittuntersuchung unterzogen, die 2002 abgeschlossen werden konnte. Seit 1.12.2002 werden Probanden dieser Basisuntersuchung nach 30-monatigem Intervall wiederum untersucht (1. Nachuntersuchung), um neu aufgetretene Demenzen, aber auch Depressionen zu diagnostizieren. Im Jahr 2003 wurden diese erste Nachuntersuchung an über 200 Teilnehmern der ersten Untersuchung durchgeführt. Erste begleitende Auswertungen zeigen hierbei die Größe des Problems Altersdemenz. Von den zur Zeit schon auswertbaren 188 nunmehr 77 – 78-jährigen haben sich immerhin 22,3 % im Gedächtnis wesentlich verschlechtert. Nur 29,8 % zeigten keinerlei Verdacht auf kognitive Verschlechterung. Bestand in der Basisuntersuchung bei 2,5 % der Probanden Demenzverdacht, so besteht ein solcher nun bei 15,4 %, also bei zusätzlichen 12,9 % der Probanden.

In einer eigenen Untersuchung wurden Verweigerer der Basisuntersuchung telefonisch bezüglich ihrer Medikation befragt und festgestellt, dass diese Nicht-Teilnehmer insgesamt medizinisch weniger versorgt sind, jedoch Benzodiazepine deutlich häufiger einnehmen, als in unserer Basispopulation gefunden. Auch haben die Nicht-Teilnehmer eine höhere Mortalität als Studienteilnehmer, was auf Personen zurückzuführen ist, die die Teilnahme wegen ihres schlechten allgemeinen Gesundheitszustands (jede 4. Absage) verweigert haben.

Die Publikation „Frequency and risk factors for meningioma in clinically healthy 75-year-olds: Results of the Transdanube Ageing Study (VITA)“ in Zusammenarbeit mit dem LBI für Digitale und Interventionelle Radiologie zur Inzidenz cerebraler Meningeome wurde im renommierten „Cancer“ angenommen (Krampla et al).

Die Arbeit „Subjective memory complaints and objective memory impairment in the VITA-community“, welche nachweist, dass subjektive Vergesslichkeit kein Vorstadium der Alzheimer Demenz sein dürfte, wurde im „Journal of the American Geriatric Society“ angenommen. Auch eine Arbeit der Würzburger Kooperationspartner zum Thema „Marker des oxidativen Stress“ wurde im gerontologischen Top-Journal „Neurobiology of Aging“ angenommen. Weiters wurde intensiv an Arbeiten zu den Risikofaktoren der im MRT häufig gefundenen Hyperintensitäten der weißen Substanz gearbeitet. Ergebnisse wurden in internationalen und nationalen Konferenzen präsentiert .

6. Arbeitsgruppe Biogerontologie (Prof. DI H. Niedermüller)

Die Arbeitsgruppe besteht aus: Univ.Prof.Dr.Gerhard Hofecker, Univ.Prof.DI.Dr.Hans Niedermüller und ao.Univ.Prof.Dr.Alois Strasser.

Die AG.f. Bio-Gerontologie am Inst.f.Physiologie der Vet.Med.Univ.Wien und dem LBI f. Altersforschung hat sich im Jahr 2003 mit den unten angeführten Projekten befasst und folgende unten angeführten Ergebnisse erhalten.

Alle Arbeiten wurden in der Tradition der bisherigen experimentell-gerontologischen Forschung durchgeführt, welche sich mit der Aufklärung von am Alternsvorgang beteiligten Mechanismen auf molekularer, zellulärer und physiologischer Ebene beschäftigt und welche versucht, die Möglichkeiten einer Modulation des Alternsprozesses zu untersuchen.

A) Altersabhängige Änderungen der Signal-Transduktion und deren Modulation (Ratte)
Auf zellulärer und molekularbiologischer Ebene sind dabei die Zell-Zell- und die Zell-Matrix-Interaktionen von besonderem Interesse. Diese Interaktionen werden durch eine Vielfalt von Signal-Kaskaden vermittelt.

Bei Untersuchungen der Wirkung von Hormonen, Wachstumsfaktoren usw. kann man von folgender Hypothese ausgehen: Im Lauf des Alterns werden funktionale und strukturelle Ordnungssysteme stochastisch progressiv zerstört, die Entropie nimmt zu. Dies bezieht sich besonders auf viele metabolische Pfade (Stoffwechselprozesse), unter denen besonders die Signal-Transduktions-Kaskaden von besonderer Bedeutung sind. Eine Störung solcher führt zu Fehlern im Replikations- und Transkriptions-System der Zelle, wodurch keine Ordnungsstrukturen außerhalb dieser mehr aufgebaut werden können; dies führt wieder zur weiteren Dissipation der Signale und dieser vitiöse Zirkel führt zum Versagen des globalen Systems. Bestimmte externe Signale könnten zu einer Neujustierung der Signal-Parameter und damit zu einem Wiederaufbau von Ordnungsstrukturen führen. Einige Ergebnisse, betreffend die Signalsysteme in der Haut, wurden schon publiziert, eine weitere Untersuchung, betreffend die Altersabhängigkeit von DNA-Veränderungen in ihrer Wirkung auf Signalsysteme in anderen Organen, wurde Anfang 2001 begonnen.

A 1) Einfluss der Methylierung, von Cytokinen und des Alterns auf die Signaltransduktion, oxidative und Alkylierungs-DNA-Schädigung und die DNA-Reparatur

Ein Netzwerk von Signal-Transduktions-Kaskaden reguliert die Zellstoffwechselwege. Das Ziel war es, nicht nur den Einfluss von Methyl-Methan-Sulfonat (MMS) und Interleukin-6 (IL-6) auf dieses Netzwerk und damit auf das Altern zu untersuchen, sondern auch auf DNA-Schädigung und die DNA-Reparatur.

Besonders interessiert in diesem Zusammenhang festzustellen, wie die Erkennung eines DNA-Schadens (heutzutage schon weitgehend geklärt) zur Behebung dieses Schadens (unbekannt) führt, also welche Signalwege von der Erkennung zur Induktion von spezifischen Reparatur-Enzymen führen. Wer fordert die Genexpression zur Arbeit auf? Die Untersuchung der Zusammenhänge nach Schädigung (MMS), bzw. Anregung (IL-6) sollten darüber Informationen liefern.

A 2) Ergebnisse:

Bisher liegen a) die Resultate über oxidative Schäden der DNA in vier Organen vor: Neben der bekannten Erhöhung solcher Schäden bei sehr alten Ratten zeigen sich bei jungen Tieren keine Veränderungen durch die applizierten Agenzien, bei alten führt jedoch IL-6 zu einer signifikanten Reduktion oxidativer Schäden. Offensichtlich induziert IL-6 über das Signal-Netzwerk die Synthese von Reparatur-Enzymen; diese Effekte werden wir durch Detailuntersuchungen der Signalwege abklären.

Weiters haben wir b) eine Reduktion der DNA-Reparatur-Kapazität bei alten Ratten festgestellt, wobei der Einfluss von IL-6 auf eine Stimulation hinweist. Auch MMS dürfte durch zusätzliche DNA-Schädigung eine Erhöhung der Enzym-Induktion bewirken.

B) Modulation des Alterns durch fetales Zellmaterial

Nach den vielen schon durchgeführten und auch publizierten Studien über die Wirkung von FM war es naheliegend, auch auf Wirkungsmechanismen einzugehen.

Diese Studien ergaben:

- Revitalisierung des Bindegewebes und der Haut
- Verbesserung der spontanen motorischen Aktivität

- Erhöhung der Zellatmung
- Erhöhung der DNA-Exzisions-Reparatur
- Einfluss auf bestimmte Signalwege in Richtung jüngeren Alters in der Haut, Verzögerung des Alterns der Haut-Matrix
- Erhöhung der Lebenserwartung und des Testosteronspiegels im Blut, Erniedrigung des biologischen Alters von Ratten
- starke Erhöhung der Lebenserwartung leukämischer (leukotischer) Mäuse

B1) YAC-Lymphozyten-Versuch

Um diese Wirkungsmechanismen zu untersuchen wurden YAC-Zellen verwendet: Das sind transformierte mLymphocyten; YAC1 ist ein Lymphom, induziert durch Inoculation des Moloney Leukämie Virus in neugeborene A/Sn-Mäuse. Sie werden typischerweise zu Bestimmungen der NK-Zell-Aktivität verwendet. Deren Zellproliferation wurde nach Zugabe verschiedener Konzentrationen von fetalen Mesenchym (FM) (2, 1, 0.1, 0.001 or 0.0001 mg/ml) verwendet.

B2) Ergebnisse

Zusammengefasst kann man über signifikante Unterschiede in Abhängigkeit von der Konzentration berichten: Große Mengen an FM (2, 1 mg/ml) erniedrigten die Proliferation, kleinere Mengen (von 0,001 bis 0,1 mg/ml) erhöhten sie in Dosis-abhängiger Weise. Xenogenes fetales Mesenchym erhöht also (unter anderem) die Lebenserwartung von Leukose-anfälligen Mäusen und beeinflusst die Proliferation von Yac-1-Zellen.

In vitro Wirkung von FM (Resistocell®) auf Maus Lymphom- und Fibrosarcom-Zellen:

Beide Zelllinien proliferieren auch in Abwesenheit von fetalen Kalbserum-Wachstumsfaktoren (FCS-GF)

Resistocell® erhöht die Proliferation in the Abwesenheit von FCS und inhibiert sie in Gegenwart von FCS

Ein Micropor-Filtrat zeigt denselben inhibitorischen aber nicht den stimulatorischen Effekt des vollständigen Materials

Effekt von Resistocell® auf Mäuse-Lymphomzellen (YAC-1):

Resistocell® hat einen Dosis-abhängigen stimulatorischen Effekt auf die Proliferation bis zu einer Konzentration von 0.1 mg/ml; und hat einen blockierenden, inhibitorischen Effekt auf die Proliferation bei Dosen >1 mg/ml. Beide Wirkungen verschwinden nach Hitzedenaturierung

Der Wirkungsverlust bei Denaturierung schließt unspezifische Effekte aus
legt die Teilnahme komplexer Protein-Strukturen des FM nahe.

C) Einfluß von Carnitinsubstitution auf das Altern der Ratte

Dabei werden die Aktivität des alternden Immunsystems, die Mitochondrienfunktion, der Energiestoffwechsel in der Zellatmung und die oxidative DNA-Schädigung untersucht: Seit einem halben Jhdt. sind die Mitarbeiter des Inst.f.Physiologie an der Modulation des Alterns interessiert und haben bisher einen „big body of research“ darin geleistet. Die neuesten Projekte befassen sich mit chemischer Modulation, wobei in Kooperation mit dem Inst.f. Med.Chemie der Med.Univ.Wien (bisher Med.Fak.Univ.Wien), besonders Univ.Prof.Mag.Dr.A.Lohninger von unserer Arbeitsgruppe (H.Niedermüller, I.Schmerold und A.Strasser) des neuen Dept.f.Naturwissenschaften das Interesse an drei Substanzen entstanden ist, die direkt und indirekt in den oxidativen Stoffwechsel eingreifen: Carnitin, Liponsäure und Dehydroepiandrosteron (DHEA).

C1) Altern und Carnitin:

Das Altern ist durch eine Abnahme der mitochondrialen Funktion damit der Energieproduktion der Zellen charakterisiert. Für den Alterungsprozeß ist eine Abnahme der mitochondrialen Energiebildung bei gleichzeitiger Verminderung der Fettsäureutilisation charakteristisch. Gleichzeitig kommt es zu Veränderungen von Enzymaktivitäten, die hauptsächlich auf Transkriptionsebene reguliert werden. In alternden Ratten kommt es zu einer signifikanten Erniedrigung der Gesamtcarnitinkonzentration im Gehirn, Serum, Herz und Skelettmuskel, begleitet von einem Anstieg in der Leber; die Aktivitäten der Komplexe I und IV der Atmungskette nehmen um 60-80% ab. Diese Störungen im mitochondrialen Energiemetabolismus dürften die Grundlage für die Ausbildung von degenerativen Erkrankungen in Gehirn und anderen Geweben bilden.

C2) Vorläufige Ergebnisse der Studie

Bezüglich positiver Auswirkungen der Substitution mit L-Carnitin wurde eine signifikante Erhöhung des oxidativen Stoffwechsels in der Niere gefunden. Trotz des erhöhten oxidativen Stoffwechsel führte die Substitution mit L-Carnitin zu – über die 8-OHdG-Konzentrationen nachgewiesen – signifikant verminderten DNA Schäden in der Leber, wobei für die Niere (aufgrund stärker getreuer Werte) nur eine positive Tendenz nachzuweisen war. Für die mittels Lymphozytenproliferation gemessene Aktivität des Immunsystems resultierte die Substitution mit L-Carnitin in einer signifikant höheren Reaktivität bei einer „mixed cell reaction“, bei der mitogene Stimulation mit ConA war ein positiver Trend zu zeigen, die IL-2-Produktion der stimulierten Lymphozyten wies allerdings keine signifikanten Differenzen auf. Zusätzlich wiesen unsere statistischen Auswertungen eine signifikante Erhöhung des erythrozytären Hämoglobins (der mittleren korpuskulären Hämoglobinkonzentration, i.e. MCHC), sowie der Zahlen von großen Lymphozyten und Eosinophilen im peripheren Blut nach, wie sie im Sinne einer Aktivierung von Abwehrzellen im Blut auch schon in einer Pilotstudie bei Neutrophilen und Monozyten zu beobachten war.

Arbeitsgruppe Stoffwechsel im Alter (Prof. Dr. K.H. Tragl)

Vier Mal im Jahr (10.02., 23.06., 22.09., 15.12.03) fanden Besprechungen zur VITA-Studie mit allen beteiligten Mitarbeitern statt, wo jeweils der aktuellste Stand der Studie und der Fortgang besprochen wurden. Von 22.- 26.03.2003 besuchte Prof. Tragl den 43. Österr. Geriatriekongress in Bad Hofgastein. Am 15.05.2003 wurde die gemeinsame wissenschaftliche Sitzung der Österr. Gesellschaft für Geriatrie und Gerontologie und des Ludwig Boltzmann Institutes für Altersforschung in Wien unter dem Titel "Die Haut im Alter" abgehalten.

Am 25.06.2003 fand eine von allen im Donauspital ansässigen Ludwig Boltzmann Instituten organisierte Präsentation "10 Jahre LBI im Donauspital - eine Bilanz" - statt. Von 18.- 20.09.2003 nahm Prof. Tragl an der 34. Jahrestagung der Österr. Gesellschaft für Innere Medizin in Graz teil und referierte über Instabilität im Alter. Am 1.10.03 wurde eine Pressekonferenz der Arbeitsgemeinschaft MAG (Medien Akademie Gesundheit) zum Thema "Frauen-Frauen-Frauen" abgehalten und Prof. Tragl sprach über "VITA - Die weltgrößte Alzheimerstudie". Am 3. und 4.10.2003 fand die 2. Tagung der ÖGGG (Österr. Gesellschaft für Geriatrie und Gerontologie) im Theater Akzent in Wien unter dem Titel Geriatrie & Allgemeinmedizin statt. Prof. Tragl sprach über "Physiologische und pathologische Alterungsprozesse des Herzens". Am 30.10.2003 wurde eine wissenschaftliche Sitzung der Ges. für Innere Medizin in Wien und NÖ im AKH Wien abgehalten. Prof. Tragl berichtete in State of the Art "Interne Therapie im Alter". Am 27.11.2003 wurde die 2. wissenschaftliche Sitzung d.J. der Österr. Gesellschaft für Geriatrie und Gerontologie zusammen mit dem LBI für Altersforschung zum Thema "Infektionen im Alter" organisiert.

Dem Institut standen zwei echte Dienstnehmer sowie freie wissenschaftliche Mitarbeiter zur Verfügung.

Arbeitsgruppe Demenzforschung (Prof. Dr. W. Danielczyk)

Im Berichtszeitraum wurden folgende Kongresse besucht :

16. Jahrestagung der Österr. Alzheimer Gesellschaft

30. u. 31. Mai 2003 in Salzburg

"Pathomechanismen u. hypothesengleitende Therapieoptionen bei der Spätform der Alzheimer Krankheit"

W. Danielczyk, P. Riederer, E. Grünblatt

Internationale ISCHIA Tage

8. September 2003 in Ischia

Kongress für Innere Medizin und Allgemeinmedizin

W. Danielczyk Vortrag Gerontopsychiatrie für Internisten und allgemeine Ärzte

1st International Conference of Brain Aging

5.- 8. Oktober 2003 in Bukarest
Dementia in the Oldest Old
G. Gatterer - Posterpräsentation
Die Finanzierung erfolgte aus dem Grundbudget.

Arbeitsgruppe Bewegungsapparat im Alter (Prof. Dr. R. Willvonseder)

Personalia:

Verleihung der Venia legendi Innere Medizin an *Oberarzt Dr. Stefan Kudlacek*, Medizinische Universität Wien

Im Berichtszeitraum erschienen 11 Publikationen, eine befindet sich in Druck.
Dem Institut standen neben dem Leiter freie wissenschaftliche Mitarbeiter zur Verfügung.

Arbeitsgruppe Alzheimer-Demenzforschung Transdanubien

(Prof. DDr. P. Fischer)

Vorträge, Poster, Öffentlichkeitsarbeit

Jungwirth S.

Präliminäre Ergebnisse der Vienna-Transdanube-Aging (VITA) Study Group,
Vortrag: Neuroscience Wintermeeting, Kitzbühel,
22.- 25. 03. 2003

Fischer P.

Neue Ergebnisse aus der Vienna Transdanube Aging (VITA), einer bevölkerungsbezogenen
Kohortenstudie 75-jähriger,
Vortrag: Seminar für Biologische Psychiatrie, Oberlech, 23.- 28. 03. 2003

Fischer P., Jungwirth S.

Aktuelle Forschung: VITA eine bevölkerungsbezogene, interdisziplinäre, gerontologische
Kohortenstudie,
Vortrag: Gerontopsychiatrie, Wissenschaftliches Seminar, Sommersemester 2003, AKH, Wien, 03.
04. 2003

Weissgram S.

Aktives Altern in der VITA-Population (Vienna Transdanube Aging),
Vortrag: 6. Wiener Internationaler Geriatriekongress, Wien,
22.- 24. 05. 2003

Jungwirth S, Weissgram S, Fischer P, Tragl KH.

Vienna-Transdanube-Aging (VITA)-study: Subtypen der leichten kognitiven Beeinträchtigung,
Vortrag: 16. Jahrestagung der Österreichischen Alzheimer Gesellschaft, Salzburg,
30. - 31. 05. 2003

Jungwirth S, Fischer P, Weissgram S, Kirchmeyr W, Eckelhart H, Tragl KH. Heterogeneity of mild
cognitive impairment in the nondemented elderly of the VITA-community.,
Vortrag: 13th Alzheimer Europe Conference, 3rd Hellenic National Alzheimer Disease and Related
Disorders Conference, Thessaloniki, 12. - 15. Juni 2003

Jungwirth S, Tragl KH.

Präsentation der VITA-Studie,
Vortrag: Ludwig Boltzmann Institute im Donauespital "Eine Bilanz", Wien, 25. Juni 2003

Fischer P, Jellinger K, Jungwirth S, Weissgram S, Bauer P, Tragl K.H..

Plasma amyloid beta-peptide 1-42 and incipient alzheimer dementia in the VITA (Vienna
Transdanube Aging) community,
Vortrag: 7th Congress of the European Federation of Neurological Societies, Helsinki, 30. 08. - 02.09.
2003

Jungwirth S, Fischer P, Tragl K.H.

"VITA-Die weltgrößte Alzheimerstudie",

Vortrag "Frauen - Frauen - Frauen", Pressekonferenz der Arbeitsgemeinschaft MAG, Wien, 01.10.2003

Fischer P.

Kognitive Beeinträchtigungen:

Vortrag: Österreichische Gesellschaft für Geriatrie und Gerontologie (ÖGGG), Wien, 03. - 04. 10. 2003

Jungwirth S.

Mild Cognitive Impairment:

Vortrag: Treffen der deutschsprachigen Memory-Kliniken - Gedächtnisstörungen in Psychiatrie und Neurologie, Innsbruck, 14. - 15. 11. 2003

Grünblatt E, Fischer P, Schlöber R, Hupp E, Fischer MO, Li J, Bambula M, Koutsilieri E, Wichart I, Sterba N, Rujescu D, Möller HJ, Adamszyk W, Dittrich B, Müller F, Oberegger K, Gatterer G, Jellinger KJ, Mostafaie N, Jungwirth S, Danielczyk W, Huber K, Tragl KH, Riederer P.

Molecular markers in the Vienna-Transdanube-Aging "VITA" and the Centenarian projects;

Vortrag: 5th Hamburg Conference on Alzheimer´s disease, Hamburg, 21. - 22. 11. 2003

Im Berichtszeitraum wurden zwei Arbeiten publiziert, zwei weitere befinden sich in Druck.

Dem Institut standen 8 Dienstnehmer zur Verfügung, die Finanzierung erfolgte aus der Alzheimer-Spende.

Arbeitsgruppe Biogerontologie (Prof. DI H. Niedermüller)

Kongressbeiträge :

Niedermüller H.

Neue Schwerpunkte der gerontologischen Forschung: Was ist Altern?

Abstract der Tagung in Geinberg (OÖ) 1. u. 2.02.03

Niedermüller H.

Apoptosis Markers in vivo and in vitro

Vth European Congress of Gerontology, Barcelona 2003, 2-5 July.

Geriatrics y Gerontologia: S 6

Strasser A, Skalicky M, Viidik A.

Age-dependent Differences in Viability and Mitogenic Responses after Cryopreservation in Spleen Lymphocytes of Sprague Dawley Rats.

Vth European Congress of Gerontology, Barcelona 2003, 2-5 July.

Geriatrics Y Gerontologia: S 78.

Im Berichtszeitrum wurden 5 Arbeiten publiziert, drei befinden sich in Druck und 4 in Vorbereitung.