

# European Journal of Geriatrics

---

## ■ EDITORIAL

G. F. KOLB  
Anti-Aging

---

## ■ ÜBERSICHTEN / REVIEWS

J. GRIMLEY EVANS  
Ignatius Leo Nascher Lecture 2005:  
Geriatrics into its second century

G. UNTERGASSER, N. SAMPSON, E. PLAS,  
P. BERGER  
A potential diagnostic/therapeutic target for  
proliferative disorders of the ageing prostate?

C. A. HAENSCH, J. JÖRG  
Dizziness and syncope due to polyneuropathy  
in old age

R. STAUDER, S. LANGE, G. SPIZZO  
Anemia in the elderly – a literature review and  
development of a diagnostic and therapeutic  
algorithm

---

## ■ CONGRESS REPORT

E. LANG  
Nitric oxide – improving vascular function  
and preventing vascular damage

---

## ■ FORUM GERIATRICUM

M. STOETER, D. KAUP, F. KRACKHARDT,  
M. STEEG, J. BOKEMEYER, K. J. OSTERZIEL  
Betablocker therapy in congestive heart failure  
in old age – the CIBIS-ELD study

E. LANG, K. G. GASSMANN  
Pro Aging instead of Anti-Aging –  
what makes the difference?

---

## ■ BOOK REVIEW

Culture of ageing – from ancient times to  
the present

---

## ■ COMMUNICATIONS OF THE DGG AND ÖGGG

---

## ■ CONGRESS CALENDAR

3/05

EURO J GER VOL. 7 (2005) No. 3, 149–200

Organ der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG) und der Österreichischen Gesellschaft  
für Geriatrie und Gerontologie (ÖGGG) – gerikomm Media GmbH Hannover

THIS JOURNAL IS REGULARLY LISTED IN EXCERPTA MEDICA (EMBASE)



# European Journal of Geriatrics

Organ der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie (DGG) und der  
Österreichischen Gesellschaft für Geriatrie und Gerontologie (ÖGGG)

Herausgeber: E. Lang, Erlangen  
G. Kolb, Lingen-Ems

Koordination: I. Füsgen, Velbert

## INHALT

EURO J GER. VOL. 7 (2005) NO. 3

### ■ EDITORIAL

G. F. KOLB  
Anti-Aging 153

### ■ ÜBERSICHTEN / REVIEWS

J. GRIMLEY EVANS  
Ignatius Nascher Vorlesung 2005:  
Das zweite Jahrhundert der Geriatrie  
*Ignatius Leo Nascher Lecture 2005:  
Geriatrics into its second century* 155

G. UNTERGASSER, N. SAMPSON, E. PLAS, P. BERGER  
Ein potenzielles diagnostisches/therapeutisches  
Target für Proliferationsstörungen der alternden  
Prostata?  
*A potential diagnostic/therapeutic target for  
proliferative disorders of the ageing prostate?* 161

C. A. HAENSCH, J. JÖRG  
Schwindel und Synkope bei Polyneuropathie  
im Alter  
*Dizziness and syncope due to polyneuropathy  
in old age* 167

R. STAUDER, S. LANGE, G. SPIZZO  
Die Altersanämie – Literaturübersicht und  
Entwicklung eines diagnostischen und  
therapeutischen Algorithmus  
*Anemia in the elderly – a literature review and  
development of a diagnostic and therapeutic  
algorithm* 176

### ■ KONGRESS BERICHT / CONGRESS REPORT

E. LANG  
Stickstoffmonoxyd verbessert die Gefäßfunktion  
und verhindert vaskuläre Schäden  
*Nitric oxide – improving vascular function  
and preventing vascular damage* 182

### ■ FORUM GERIATRICUM

M. STOETER, D. KAUP, F. KRACKHARDT, M. STEEG,  
J. BOKEMEYER, K. J. OSTERZIEL  
Betablocker Therapie bei chronischer  
Herzinsuffizienz im Senium –  
die CIBIS-ELD-Studie  
*Betablocker therapy in congestive heart failure  
in old age – the CIBIS-ELD study* 186

E. LANG, K. G. GASSMANN  
Pro Aging statt Anti-Aging –  
was ist da anders?  
*Pro Ageing instead of Anti-Ageing –  
what makes the difference?* 190

### ■ BUCHBESPRECHUNG / BOOK REVIEW

Die Kultur des Alterns – von der Antike bis zur  
Gegenwart  
*Culture of ageing – from ancient times to  
the present* 194

### ■ MITTEILUNGEN DER DGG UND ÖGGG/ COMMUNICATIONS OF THE DGG AND ÖGGG

Imagekampagne Geriatrie 2004 – 2005: Eine  
Initiative der Österreichischen Gesellschaft für  
Geriatrie und Gerontologie 195

Einladung zur Generalversammlung der Österreichischen Gesellschaft für Geriatrie und Gerontologie	196
DGG: Aufruf zur Gründung der AG-Palliativmedizin und Mitgliederwerbung	196
<hr/>	
■ KONGRESSKALENDER / CONGRESS CALENDAR	197

■ EDITORIAL BOARD	198
<hr/>	
■ IMPRESSUM	199
<hr/>	
■ HINWEISE FÜR AUTOREN / AUTHORS GUIDELINES	152

## AUTHORS GUIDELINES

Please address manuscripts of original papers, review articles, case reports and letters in the field of geriatrics in German or English to:

**Prof. Dr. med. Erich Lang**  
 Editor-in-Chief  
 EUROPEAN JOURNAL OF GERIATRICS  
 Carl-Korth-Institut, Rathsbergerstr. 10  
 D-91054 Erlangen

The papers must comply with the requirements on the publication of modern scientific information, and must not have been published or submitted for publication elsewhere.

Original papers should be no longer than 8 to 10 manuscript pages, review articles about current scientific understanding in a particular field of geriatrics should not be longer than 10 to 12 manuscript pages, including illustrations and bibliography.

Letters as interim scientific communications (2 to 3 manuscript pages, 2 tables or figures) will be given priority.

Unless the author has a command of English as his/her mother tongue, all texts submitted in English must be checked by an English native speaker. All costs incurred by the publishers due to revision or correction of the manuscript will be charged to the author.

### Manuscripts

Manuscripts should be submitted on pages written on one side only (3 cm left margin, 30 lines per page). For texts in German the new German orthography is binding. Use „Duden: Medizinische Fachausdrücke“ for spelling.

The title and key words in German and English must follow the summary.

All manuscripts must be submitted on disk or by e-mail ([ELang@t-online.de](mailto:ELang@t-online.de)). Exceptions will only be made in justifiable cases. 3.5" disks (MS-Dos or Mac) will be accepted; please state the operating system, format and name of the word-processing program on the disk. Please enclose a valid print-out with the disk. The following word processors are accepted:

- *Macintosh*: Mac Write, Microsoft Word, RTF
- *PC*: MS-Word for Windows, Windows-Write, RTF

Manuscripts written with other programs must be saved in ASCII format.

Enclose illustrations and tables separately with the manuscript. They must be of reproducible quality, numbered, and marked with the name of the author. Please keep the number to a necessary minimum (the upper limit is 6). Avoid repeating data in figures and tables. Summarise the legends with the numbers of the figures on a separate page.

The complete postal address of the author and co-authors (with name written in full and complete titles) must be given at the end of the manuscript. If the co-authors are subordinate to the author, the responsible head of the institution / institute / department must be given in parentheses.

The publisher will ultimately decide upon acceptance after evaluation by reviewers. Upon acceptance, the publisher shall acquire the exclusive rights of publication, translation into foreign languages and reproduction for the statutory copyright period.

In the case of books the bibliography must state; name and initials of the forenames of all authors or of the publisher(s), title, publisher, where published, and year of publication.

Where journals are quoted, the bibliography must state the name and initials of the forenames of all authors, name of the journal (abbreviated according to World Medical Periodicals), year of publication, journal name, volume, issue (in parentheses), and page numbers, including the first and last pages.

All references have to be innumerated in alphabetical order (according to the name of the first author).

### Examples:

1. Dromerick A, Reding M: Medical and neurological complications during inpatient stroke rehabilitation. *Stroke*, 1994; 25(2): 358-61.
2. Turell R (Ed): *Diseases of the Colon and Rectum*. WB Saunders Co., Philadelphia, 1959.

### Corrections

The papers will be composed in real-time paging. Major corrections such as deletions or additions that alter the volume are no longer possible during composition.

## Editorial

## Anti-Aging

G. F. KOLB

Die Anti-Aging-Welle rollt unaufhörlich. Sogar manchen Geriater soll sie bereits erfasst haben. Dabei vertreten wir das Fach, das sich von allen medizinischen Fächern am deutlichsten in seinen Zielsetzungen und in seiner Berufsphilosophie von einer sog. „Anti-Aging-Medizin“ unterscheidet. Unser Behandlungsziel ist die Funktionserhaltung, die Funktionsunterstützung, bestenfalls Funktionswiederherstellung, nicht jedoch die Runderneuerung um jeden Preis. Wir wollen die Fortschritte der Medizin auch für die Alten verfügbar halten; dies ist etwas anderes als der wahnwitzige Versuch, mit allen Mitteln, auch wissenschaftlich unseriösen, den Alterungsprozess umzukehren, ungeschehen zu machen, zu ignorieren oder zu leugnen.

Genaugenommen ist Anti-Aging dumm. Bereits bei vordergründiger Betrachtung muss jedem einleuchten, dass weder eine kosmetische Überholung noch methodische Ansätze, die biologische Teilphänomene des Alterungsprozesses heraus greifen und sie, mit zumeist inadäquaten Mitteln und durchweg zu spät, fragwürdigen Präventivstrategien unterziehen wollen, nichts bewirken können, zumindest nicht für den Patienten, der übrigens dann Kunde ist. Erstaunlich, dass dennoch so viele darauf herein fallen. Dabei gehen wir ansonsten in der sächlichen Welt mit Altem durchaus sorgfältig und eher bewahrend und konservierend um. Antiquitäten werden wertgeschätzt, man macht sich Gedanken darüber, wie man sie erhält und man lässt es sich etwas kosten.

Kunsthistoriker und wissenschaftliche Restauratoren in den Museen haben es bereits seit langem erkannt, was der Unterschied zwischen einer radikalen Renovierung und einer Restaurierung ist. Eine Betrachtung zum Thema „Schrecken und Charme der Patina“ von Prof. *Michael Stürmer\**, hat das Thema aus der Sicht des Geschichtswissenschaftlers und Kunsthistorikers auf den Punkt gebracht. Diese Betrachtungen sind so treffend, dass mir eigentlich nichts anderes übrig bleibt, als Ihnen dieses längere Zitat an dieser Stelle vollständig wiederzugeben.

#### Schrecken und Charme der Patina – ein Plädoyer von Michael Stürmer:

„Es gibt kein altes Möbel, soll der Kunsthistoriker Otto von Falke, der sich darauf verstand, gesagt haben. Was er meinte, war die immerwährende Veränderung von Möbeln durch neue Besitzer, dem anderen Geschmack, dem Zahn

der Zeit. Wer heute durch Messen und Museen streift, von München bis Paris, und dabei die neuen Vergoldungen, die spiegelnden Oberflächen, die blitzblanken Innereien sieht, der wird bald zu dem Schluss kommen, dass es in der Tat niemals ein altes Möbel gab. Unseren Nachfahren werden wir, wenn Museen, Händler und Sammler nicht bald zur Vernunft kommen, nichts hinterlassen, was den Prozess der Geschichte, die Würde der Runzeln und die Schönheit der Reife zeigt. Sie werden glauben, wir hätten nicht nur den Sinn für Geschichte verloren, sondern auch den Verstand. Denn ein Möbel des 18. Jahrhunderts lässt sich schlimmstenfalls ein- oder zweimal in seinem Leben glätten, danach ist außer dem Blindholz nicht mehr viel übrig. Ein feuervergoldeter Beschlag, der heute nachvergoldet wird – der alte Prozess, weil tödlich für den Vergolder, ist längst verboten – bleibt auf immer verdorben. Wo Großmütter allerdings alles daransetzen, jederzeit und überall so auszusehen wie ihre Enkelinnen, ist alles möglich.

Das Verhältnis zum Alter, zum Tode ist eine existentielle Frage. Wir haben uns kulturell für das Verdrängen oder die kosmetische Chirurgie entschieden, koste es, was es wolle. Was aber den Menschen recht ist, muss den Möbeln, den Bildern, den Gebäuden billig sein. Die Rede ist von Patina: Sie gilt es, wo sie noch existiert, zu retten und mit ihr einen lebendigen Begriff von Anfang und Ende, von der flüchtigen Zeit, von der Hinfälligkeit der Dinge und von der Passage der Menschen durch das Leben. Was ist Patina? In einem unter Fachleuten als klassisch gerühmten Buch über das Thema hat *Thomas Brachert*, zwei Jahrzehnte Chefrestaurator des Germanischen Nationalmuseums in Nürnberg, sie wie folgt definiert: ‘Nichts ist wandellos im Kreislauf ewigen Ruins: Marmor zerbröckelt, Granit selbst zersplittert, Sandstein zeitigt Sand, und aus allem wird schließlich neues Gestein. Fresken, Gobelins und Marketerien verblassen; Möbel und Ölgemälde dunkeln, Ikonen dämmern dahin. Es wandeln sich Erze zu Metallen und wieder sich Erz ins Erz. Patina entwickelt jenes Fluidum des ursächlich dem Original Entwachsenen, wie es nur die Zeit hervorbringt. Doch unnachahmlich für Imitation und Fälschung entschädigt sie den Vorgang fort-

\* *Prof. Stürmer, ehemals Ordinarius für mittlere und neuere Geschichte Universität Erlangen, jetzt Axel-Springer Verlag, Zeitschrift „Die Welt“, Berlin*

schreitenden Verfalls mit der Poesie pittoresker Vergänglichkeit.'

*Brachert* warnt auch vor dem Irrweg der „Renovation“, beschreibt Restaurierung als Suche nach Identität und empfiehlt, allein auf Konservierung zu setzen. Sie ist so anzulegen, dass sie immer reversibel bleibt. Das indessen ist eine ideale Forderung, gut fürs Museum, weniger praktisch für den Handel. Aber wer sammelt, sollte sich der Regel bewusst sein, die heißt: Je moderner, desto schlimmer. Patina ist nicht nur Verfärbung, eine Mischung von Wachs, Staub und vielen anderen, zumeist unbekanntem Ingredienzen. Patina entwickelt sich auch räumlich: Das gilt für Bilder, Möbel, Silber, ja selbst vergoldete Bronzen, deren Kupferausblühungen zu Schönheit und Tiefe beitragen. Wo ein Möbel indessen auseinanderfällt, muss man es wieder zusammenfügen; wo das Furnier sich löst, muss es mit altem Leim wieder befestigt werden; wo alte Schlösser klemmen – sie tun das in der Regel seltener als neue – sind sie gängig zu machen. Was darüber hinausgeht, ist von Übel.

Jede Verschönerung ist ein Weg in die falsche Richtung, ebenso schädlich wie ein absichtlich herbeigeführter Schaden, und oft ist beides ein und dasselbe. Jeder Eingriff ist unausweichlich Element der Zerstörung, weil in der Regel unumkehrbar.

Eine mit Nussholz furnierte Kommode des 18. Jahrhunderts zum Beispiel hat an der Oberfläche – durch Licht, Schmutz, Sonnenschein und Regenwetter, tausendfachen Gebrauch – eine fast undefinierbare Färbung. Durch Schmirgelpapier ist in einer Stunde zu vernichten, was in Jahrhunderten entstand. Darunter liegt eine Schicht ohne Geschichte, ohne Tiefe, ohne Spiel. Wer gar den Maschinenschliff anwendet, der spart viel Zeit und erzeugt eine Fläche ohne Schrunden und Runzeln, ohne Erinnerung, ohne Zukunft und Vergangenheit. Sie ist tot, denn die flächige, farbige Patina ist mit der räumlichen auf immer vernichtet. 'Total cleaning', wie man so viel Tüchtigkeit bei Bildern nennt, hat etwas vom neurotischen Waschzwang an sich und erinnert an Leute, die mit weißen Haaren und weißen Pullovern auf weißen Treppen vor weißen Wänden posieren.

Ein Schutz gegen solchen Übereifer könnte in großer Kennerschaft liegen. Weil es sie beim Silber gibt und weil altes Silber, sobald es radikal überholt, geglättet und verbessert wird, seinen Wert nahezu vollständig verliert, sind Sammler gewarnt. Sie betrachten ihre Objekte buchstäblich mit der Lupe: Alles weniger als originale Erhaltung macht sie irritiert und unwillig. Möbel sind schlechter dran. Sie sollen Kriege und Katastrophen überlebt haben, Brand und Einquartierung, Familienstreit und Ehescheidung, Umzüge und Fluchten, und danach verlangt die gnädige Frau, sie müssten aussehen, als seien sie soeben aus

der Werkstatt geliefert worden. Das Unmögliche aber wird dem Publikum zuteil, sofern es dafür zahlt, sei es in Form der probaten Fälschung, sei es in der Form der perfekten Restaurierung. Die Vernichtung der Patina ist auch Kapitalzerstörung, vor allem aber Geschichtsverlust. Der Maler *Eugène Delacroix* bemerkte 1854: 'Eine Frau kann eventuell mittels Schminke einige Flächen verschwinden lassen und so eine bestimmte Illusion vortäuschen und etwas jünger erscheinen als sie ist. Bei Bildern ist dies aber anders, jede so genannte Restaurierung ist ein tausendmal bedauernswerterer Fluch als der der Zeit, es ist nicht ein restauriertes Bild, das man Ihnen zurückgibt, sondern ein anderes Bild'.

Der englische Dichter der Jahrhundertwende *Oscar Wilde* schrieb die Geschichte des Dorian Gray, eines Wüstlings, dessen Gesicht ungeachtet seiner Ausschweifungen ewige Jugend zeigte, dessen am verborgenen Ort hängendes Porträt aber die Zeichen der Zerstörung registrierte. Kunstwerke sind ähnlich und unähnlich: Ihre falsche Jugend ist verdächtig, ihr wahres Bild aber ist das, was die Liebe aus sich ziehen muss. Was man landläufig als Patina nennt, ist zuletzt und vor allem die Erinnerung an Zeit, Geschichte, Vergangenheit. Eine Mahnung, dass alles Geschaffene, der Mensch und seine Werke, sterblich ist. Es ist nicht nur rechenhafte Vernunft und Kennerschaft, sondern auch eine gewisse Distanz zum Zeitgeist, die Patina mehr zu lieben als ihre Zerstörung – soweit das Zitat [1].

Als Geriater sollten wir dem blinden Zeitgeist der radikalen Renovierer, der Anti-Aging-Protagonisten sicher und gleichzeitig gelassen entgegen. Letztendlich bleibt es jedem Patienten überlassen, ob er sich als „Kunde“ mittels Methoden von Anti-Aging abschleifen, glätten, polieren und innerlich wie äußerlich runderneuern lassen möchte oder ob er bei Erhalt der „Patina“ durch seriöse Medizin und medizinisch-geriatrischen Sachverstand Funktion und Autonomie und vor allem Identität bewahrt.

Prof. Dr. Dr. *Gerald F. Kolb*

Präsident der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie

#### Literatur

1. Stürmer M: Schrecken und Charme der Patina. In: Semler S: Möbel, Porzellane und Silber des 18. und frühen 19. Jahrhundert, Selbstverlag Semler, Fulda 1998/1. Auflage. S. 6-7

Übersicht / Review

## Ignatius Leo Nascher Lecture 2005: Geriatrics into its second century

J. GRIMLEY EVANS

University of Oxford, England

### Summary

Ignatius Nascher invented the word “geriatrics” and proposed the creation of a medical specialty devoted to the older people in 1909. The first century of the specialty saw principles of clinical practice and service design for the specialty established throughout the developed world. The challenges for the second century are of a different order, and dominated by the ethics, politics and economics of ageing societies in which ageist prejudice is still firmly entrenched. In the tradition of advocacy for older people established by Nascher, geriatricians have a duty to encourage their nations to respond humanely and rationally to the new demography.

### Key words

ageing – demography – geriatrics – economics – pensions policy

### Zusammenfassung

#### *Ignatius Leo Nascher Vorlesung 2005: Das zweite Jahrhundert der Geriatrie*

Ignatius Nascher schlug im Jahre 1909 die Begründung eines neuen medizinischen Fachgebiets vor, das den älteren Menschen gewidmet sein sollte und wählte dafür den neuen Begriff “Geriatrie”. Das erste Jahrhundert dieses neuen Fachgebiets war geprägt durch die Prinzipien der klinischen Praxis und der dazugehörigen Dienstleistungen in der ganzen entwickelten Welt. Die Herausforderungen für das zweite Jahrhundert haben einen anderen Stellenwert, wobei Ethik, Politik und Ökonomie der alternden Gesellschaft, in der noch eine erhebliche Voreingenommenheit verankert ist, das Handeln dominieren. In der Tradition des von Nascher begründeten Engagement für ältere Menschen haben Geriater die Pflicht, ihren Staat zu ermutigen, auf die neue demographische Entwicklung eine menschliche und vernunftgeprägte Antwort zu finden.

### Schlüsselwörter:

Altern – Demographie – Geriatrie – Ökonomie – Rentenpolitik

As we approach the centenary of the conception of our specialty, geriatricians need to respond to profound changes in the significance of human ageing. No longer merely of marginal medical and sociological interest, ageing is one of the major issues affecting the future of civilisation.

The word “geriatrics”, and the idea of a medical specialty dedicated to the wellbeing of older people, were the creation of Dr. *Ignatius Leo Nascher*. He was born in Vienna in 1863 but in early life was taken to the United States where he was to live and work. He introduced his ideas on “ge-

riatrics” in an article in the *New York Medical Journal* on August 21st 1909 [8]. Later he was to publish two editions of a textbook on the same subject [10], and to press for the formal establishment of a medical specialty concerned with the medicine of old age. By 1917 Dr. *Nascher* was being formally acknowledged as the “father of geriatrics”, a title that is still his today.

The essence of good medicine is compassion, and *Nascher* was pre-eminently a man of compassion. He recognised the importance of social factors in disease in later life,

	Age	Control %	Timolol %	Reduction %	Lives saved per 1000
Cardiac deaths	< 65	9.7	5.0	48.5	47
	65-	15.3	8.0	47.7	73
Reinfarctions	< 65	13.0	9.2	29.2	38
	65-	17.9	9.4	47.5	85

**Table 1: Timolol after myocardial infarction [17]**

and condemned society’s prejudice against the old and economically unproductive – a problem that is still with us in various manifestations. His compassion extended to other disadvantage members of society. He wrote about the plight of New York’s prostitutes and the alcoholics of the Bowery. His recognition that poverty is at the root of much human misery was emphasised in his book about such unfortunate people entitled, significantly, “The Wretches of Povertyville”. “Tis a wretched world, this underworld of Povertyville, where poverty begets vice, and vice begets crime, where virtue has its price, and conscience is stilled, then forgotten” [9].

Nascher’s ideas that senescence was a normal stage of development and merited a clinical specialty analogous to paediatrics (founded in 1896 by his friend the German-born Abraham Jacobi) did not gain immediate acceptance in the USA. The American public and medical profession took more readily to the idea of *Ilya Ilich Metchnikov*, writing at the same time as Nascher, that senescence was a disease that could be prevented and cured. Some privately-funded gerontological research units were established in the USA in the early 20th century [1] but a formally-recognised clinical specialty of geriatrics had to wait until it was created with the introduction of the British National Health Service in 1948. The name and guiding principles of the new specialty were derived from Nascher, from his own writings and from the textbook on geriatrics by *Malford W. Thewlis* [18] that went into six editions between 1919 and 1954. The practicalities derived from the work of Dr. *Marjory Warren* in rehabilitating the older people of a long-stay hospital in the mid 1930s [19; 20]. As a consequence, British geriatrics was founded as a hospital-based specialty and most other countries have followed this model. This makes sense in that older people are at their most vulnerable when admitted to hospital but it also raises the problem of how responsibilities and expertise are to be divided between geriatricians and other specialists. This issue, a cause of much debate in the United Kingdom [4] mattered less when all doctors could be equally competent at all things, than it does now that medical progress has produced life-saving and life-enhancing interventions that can only be

deployed in specialist departments. An old person with a heart attack may or may not need the services of a geriatric department but he or she certainly needs – and has a right to – the attention of a cardiological team.

Indeed it is not as well known as it should be by politicians and the general public that modern medical treatments are likely to be more effective

for older people than for younger. This follows from the fundamental characteristic of ageing, loss of adaptability. With any disease, the risk of death or other undesirable outcome rises with age. But treatments that are not in themselves physically challenging reduce such risk by a percentage that does not vary, or may even increase, with age. Consequently such treatments will benefit a higher proportion of patients when given to older people than to younger. This was shown as long ago as 1981 in a trial of the beta-blocker timolol for patients with heart attacks (*Table 1*) [17] but there are other death- and disability-preventing treatments, including statins, aspirin, and ACE-Inhibitors, for which similar effects have been demonstrated. Indeed such findings should be expected of treatments, such as most medical interventions, that do not in themselves constitute a significant physiological challenge. While it will probably also be found to apply to newer techniques of minimally invasive surgery, more major surgery constitutes a physiological challenge and susceptibility to complications and death must be expected to increase with age. This can be offset to some extent by more intensive monitoring and nursing care [13] to compensate for age-associated loss of adaptability.

But age-associated loss of adaptability imposes other demands. In his plea for a specialty of geriatrics, Nascher emphasised the special characteristics of disease in later life. Now we can see these characteristics as falling into two categories (*Table 2*). First are those calling for rapid access to the best of diagnosis and treatment facilities of modern medicine. Many younger patients have only one relevant disease. Patients in their 80s commonly have several. Age-associated loss of adaptability impairs and delays the signs of inflammation on which clinical diagnosis is commonly based. In general, older people need more investigation in the form of radiographs and laboratory tests than do younger people for comparable levels of diagnostic accuracy. They need urgent treatment and close monitoring. They may need more intensive nursing and will on average take longer to recover, but at the individual level outcome is determined not by age but by physiological and psychological function.

The second list of characteristics of disease in later life calls for geriatrics expertise. For best results, modern me-



<b>Needing intensive diagnosis and treatment:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Multiple pathology</li> <li>■ Cryptic or non-specific presentation</li> <li>■ Rapid deterioration if untreated</li> <li>■ High incidence of secondary complications</li> </ul>
<b>Needing geriatric expertise:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Deciding on objectives of care</li> <li>■ Vulnerability to adverse environments</li> <li>■ Requirement for active rehabilitation</li> <li>■ Problems in resettlement in the community</li> </ul>

**Table 2: Characteristics of illness in later life.**

dicine has to be influenced by the vulnerability of older people and the technicalities of rehabilitation and resettlement into their communities. A central problem often is to ensure that high technology treatment is deployed in accordance with an older patient’s values and aspirations. “What are we trying to achieve?” is a question that should be asked for patients of any age, but the needs of younger people tend to be more predictable and their values and aspirations more uniform. We age at different rates, we have different life experiences, and we react to them in different ways. Older people are less like each other than are the middle aged and young. With younger patients doctors can save lives and think afterwards. Geriatricians need to think first. The agreement of care objectives with each patient is fundamental; for an older person there may be things more important than mere life. It is simply not good enough to have health systems designed to treat diseases rather than people. Yet that is what the current breed of health service managers and the high priests of evidence-based medicine seek to impose on us.

The acute phase of illness must, therefore, be influenced by the doctors and nurses who will be responsible for seeing the patient back into the community. As populations age we must think not of simply attaching a geriatric service to a health system but rather of “geriatricising” the whole system. It is not sensible to produce doctors and nurses who in their various specialties have responsibilities for the care of older people but who have had no training or experience in geriatric assessment and rehabilitation. We would not allow children into the care of professionals with no training or experience in paediatrics.

We still fail in many places and in many different ways to apply the principles of what *Ignatius Nascher* and *Marjory Warren* taught us. But whatever our day-to-day difficulties in applying them we do know what should be done to ensure that older people share in the benefits of modern medicine.

But what of the future? During the 20th century there have been dramatic changes in the pattern of human ageing. When *Nascher* was writing, even in the economically advanced world life expectancy at birth was only about 50 years. Around the beginning of the 20th century, infant mortality rates began to fall, to be followed by a long-sustained drop in fertility – the characteristic changes of the so-called demographic transition. Less noticed in *Nascher*’s time was the beginning of a fall in mortality rates in middle and later adult life, affecting women more rapidly than men. At the end of the 19th century women outlived men on average by about 2 years. By the 1950s this had lengthened to 6 years. In the UK this was associated with two large peaks in the ratio of age-specific mortality rates [5]. One, in early adult life is attributable to accidental and other violent deaths. The second, numerically more important in the sex difference in expectation of life, covers the 55–70 age range. Its causes are not entirely clear but smoking-related diseases must play a significant part. Taking its two world wars also into account the 20th century greatly increased the numbers of elderly widows in the Western nations. But there was little change in the systems of income maintenance in later life to meet the needs of these deeply disadvantaged women. Nor did marriage patterns show any response to the sex difference in longevity; women still tend to marry men older than themselves.

The effects of the improved survival of middle aged and older people took a long time to be fully recognised, but it has radically changed the trajectory of individual lives. Most people now born in Europe will live into their 80s. The average time spent in retirement has doubled since *Nascher* was writing. But mere longevity is not all that matters. Are we living longer because we are healthier or because our terminal frailty and sufferings are prolonged by modern medicine? This is not an easy question to answer, and for most nations of the world there are simply no reliable data. An exception is the USA, where a series of national sample surveys of health and disability have been carried out since 1982. *Ken Manton*, the distinguished demographer of Duke University analysed the data expecting to find that disability rates had risen as medicine prolonged the survival of ill people. To the surprise of many, he found the opposite [7]. Over the two decades since 1982 there has been a large increase in the number of older people in the USA population, and they are living longer than ever before. Yet there are 2 million fewer people aged over 65 with disability than would have been expected if rates had stayed as they were in 1982. This cannot be due to any change in the intrinsic (genetic) components of ageing; it can only be due to the extrinsic influences of lifestyle and environment. Therefore, even if it is not happening in

other countries it clearly it could be made to happen in other countries.

We do not know what is happening overall in Britain but there are encouraging signs of a fall in incidence of stroke from two community studies in the Oxford area [12]. Over the 20 years from 1981 to 2002, the risk of stroke has fallen so much that the risk that people in 1981 experienced at age 75 is now only attained by those aged ten older. This should not be dismissed as mere postponement; at the population level it represents prevention of disability. Because of the fundamental nature of biological ageing the older we are when struck by potentially disabling disease such as stroke, the more likely we are to die, and the shorter the average period of survival with disability. In the Oxford region the chances of leaving hospital alive after admission with a stroke falls from 80 % of patients under the age of 65 to 56 % at ages over 85 [11].

Postponement as prevention is one approach to prolonging healthy active life – in more brutal terms, living longer and dying faster [6]. What else must we do? *Table 3* lists some possibilities. Clearly we need health services that focus on reducing disability not just prolonging life. Disability arises in an ecological gap between what we can do and what our environments demand; we need architecture and town planning more responsive to sensory and motor minor impairments common in older populations. Prevention of disease by individual and public health medicine is important – increased recognition and treatment of high blood pressure in primary care may have contributed to the decline in stroke risk in the Oxford region – but we know from an abundance of epidemiological evidence the benefits of healthy lifestyles. How are improvements in lifestyle to be achieved? In an analysis of the decline in disability in the older American black population Manton found a striking relationship with education. Higher education gives individuals healthier and less demanding environments and more wealth, but perhaps most importantly it brings acculturation – the ability to understand and benefit from new knowledge and from social advances. For the general public, access to information about healthy lifestyle is not enough. Surveys show that Government health pamphlets improve knowledge but have less effect in changing behaviour; for that both opportunities and incentives are needed. Governments are well experienced in negative incentives – tax on tobacco and alcohol for example. But psychologists will tell us that positive incentives are more effective. Perhaps we might one day contrive to “tweak” the capitalist system so that profits from junk foods and cigarettes are deployed to subsidise the prices of fruit and vegetables.

Healthy longevity represents a triumph of civilisation but the increase in the proportion of older people in the

Postponement as prevention ■ Lifestyle
Education, knowledge, opportunities, incentives ■ Public health and medical care
Disability-reducing interventions
Less disabling environments ■ Less poverty ■ Better architecture and town planning

**Table 3: Live longer, die faster – some approaches.**

population is seen by many to present three problems – more disability, disproportionate increase in healthcare costs, and collapse of pensions systems. With regard to the first, we have seen that if we go about things in the right way increase in longevity need not be always associated with an increase in disability. What of the other two? In Europe we are accustomed to societies in which those who are unproductive or in special need for whatever reason are supported directly or indirectly by the products of their own previous labour or the labour of others. But if this is going to work in harsh economic terms what is received must not exceed what is there to be given; hence concern over the costs of healthcare and pensions.

It is wrong to assume that the healthcare costs of a population will increase disproportionately with increasing numbers of older people. This myth is based on cross-sectional data setting out the average annual costs of health care by age. Such data show that average annual costs per capita are high in early childhood, fall to comparatively low levels in early adult life, but rise again into old age. It might seem that the more old people we have the higher the total costs of healthcare, but this is an illusion and Zweifel in Switzerland was the first to demonstrate the fallacy that arises in reasoning from cross-sectional data [21]. In a longitudinal perspective, a great majority of our lifetime healthcare costs are incurred in the last year or so of our lives, when we are ill and fighting for life or for relief from suffering. Obviously, at any one time, a higher proportion of older people than of younger are going through such illness and so their average healthcare costs are high. But those costs will be incurred at whatever age we encounter what is to be our final illness. Zweifel analysed Swiss and US datasets, but *Seshamani* and *Gray* have recently examined hospital data from the Oxford region [15; 16]. They showed that the probability of being in hospital increases sharply near the time of death, as does the cost of hospitalization once admitted. As a result average hospital costs increase tenfold over the last 5 years of life. Setting this effect of the proximity of death aside, there is only a very small additional effect of age. From age 65 to 80 rise

from 65 by 1 to 2 % per year up to a peak at age 80 and then stabilise or fall. Here we perhaps see a dual effect of frailty. From 65 to 80 age-associated frailty leads to higher costs through longer hospital stays, more medications, and more intensive nursing. After the age of 80 frailty tends to be more severe and its dominant effect is to discourage doctors and patients from instituting or continuing physiologically challenging interventions. A recent survey [2] has shown such rational and merciful responsiveness to frailty in later life in at least six countries of Europe. But the 1 % to 2 % annual increase with age in hospital costs from age 65 to age 80 is scarcely significant in contrast with the 10-fold increase over the last 5 years of life at whatever age. It is also negligible in comparison with the growth in unit healthcare costs, which have risen at rates far in excess of inflation throughout the western world. In other words, ageing of populations has only a very small effect on healthcare costs, and certainly going back to a shorter life expectancy might well increase rather than diminish expenditure. We must stop politicians blaming older people for rising healthcare costs.

But the impact of increased longevity on pensions is a real problem. It is leading too many politicians to seek a return to past demographic structures by encouraging immigration of young workers from countries with higher birth rates. This does not solve the pensions problem, it merely delays having to face it. Young workers grow old, and if they wish to share in the benefits of wealth in their adopted country they will reduce their fertility. Moreover, less developed countries need and deserve their young people more than we do.

One issue that must be faced in Europe is the large disparities in the size of successive cohorts of the population. On "pay-as you go" systems of pension provision people currently working fund those who have retired. In an insurance model, social or private, workers accumulate funds to support themselves in their own retirement. The second is perceived as more equitable in social terms, although the two approaches are equivalent in their implications for the economy [3]. Pay-as-you-go systems are also more efficient in their automatic underwriting of the effects of inflation and in lower administrative costs.

Nations differ in the arrangements they have put in place over the decades to fund pensions, and will have to reform their systems in different ways. But some economic realities are self-evident. Surely it makes more sense to maximise the numbers of workers from our own populations and extend their productive life. The proportions of middle-aged women who are economically engaged vary widely in the nations of Europe [14]. It is not surprising that a retirement age appointed at a time when expectation of life at age 65 was 10 to 12 years makes no economic sense

when that expectation reaches 18 to 20 years. But if people are to work longer and enjoy it, the whole trajectory of working life will need to be modified and industrial practices adapted. It is appalling to find that workers in heavy industry are expected to undertake tasks that will inevitably damage them physically and shorten their active earning life. There is insufficient medical and ergonomic advice in the design of conveyor belt procedures involving heavy and repetitive physical tasks. Rarely is there formal provision for enabling workers to pursue careers in their industries that matched changes in their needs, desires, and capabilities as they grew older. Many employers, it seems treat workers as disposable. This is unacceptable on economic as well as moral grounds in an ageing population.

Calculations for the USA and for the UK indicate that if economic growth can continue at 1 to 1.5 % and we act now, it would be possible to expand pension funds and also to allow a rise in real earnings. The longer we leave the problem the harder it will be to expand pensions without reducing real earnings. But this still means sacrificing possible present pleasure for future wellbeing. This creates a political problem for democracies where politicians find it difficult to look beyond the next election. Even if politicians adopt the long-term vision we need, they may be outmanoeuvred by less scrupulous adversaries who offer the electorate pleasure today regardless of the price in suffering later. But if we do not meet the pensions challenge large numbers of people will face poverty in old age, and if that poverty is relieved, as it will have to be, from government funds younger people will come to see their elders as social parasites. Such a dismal future for European civilisation must be prevented. Politicians will only make the necessary provision if they feel secure in the support of their electorates.

All these challenges facing the second century of geriatrics are conspicuously in the realm of social policy rather than in geriatricians' more familiar environments of clinics and hospital committees. The medical voice is only one of those that must unite in educating the public and putting unremitting, expert, and coherent pressure on policy-makers. We shall need to work more closely with politicians and with colleagues in the social and behavioural sciences than has been the tradition in our first century. But I have no doubt that this is what *Ignatius Nascher* would expect of us if he were here today in Europe.

#### References

1. Achenbaum WA: Crossing frontiers. Gerontology emerges as a science. Cambridge University Press, Cambridge, 1995.
2. Bosshard G, Nilstun T, Bilsen J, Norup M, Miccinesi G, van Delden JJ, Faist K, van de Heide A: European End-of-Life Consortium: Forgoing treatment at the end of life in 6 European countries. Arch Intern Med 2005, 165: 401-407.

3. Eatwell J: The anatomy of the pensions "crisis". Economic Survey of Europe No. 3. Edited by Economic Commission for Europe. United Nations, Geneva, 1999, pp. 57-61.
4. Grimley Evans J: Hospital care for the elderly. The impending crisis of old age. Edited by Shegog REA. Nuffield Provincial Hospitals Trust, London, 1981, pp. 133-146.
5. Grimley Evans J: A correct compassion. The medical response to an ageing society. *J Roy Coll Phys (Lond)* 1997, 31: 674-684.
6. Grimley Evans J: Live longer, die faster: an attainable aim. <http://www.healthandage.com/PHome/gm=20!gid2=2370>, 2003. Ref Type: Electronic Citation
7. Manton KG, Gu X: Changes in the prevalence of chronic disability in the United States black and nonblack population above age 65 from 1982 to 1999. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, 98: 6354-6359.
8. Nascher IL: Geriatrics. *New York Medical Journal* 1909, 90: 358-359.
9. Nascher IL: The Wretches of Povertyville: A Sociological Study of the Bowery. JJ Lanzit, Chicago, 1909.
10. Nascher IL: Geriatrics: the diseases of old age and their treatment, including physiological old age, home and institutional care, and medico-legal relations. P. Blakiston's son & Co, Philadelphia, 1914.
11. Roberts SE, Goldacre MJ: Case fatality rates after admission to hospital with stroke: linked database study. *Brit Med J* 2003, 326: 193-194.
12. Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, Howard SC, Silver LE, Bull LM, Gutnikov SA, Edwards P, Mant D, Sackley CM, Farmer A, Sandercock PA, Dennis MS, Warlow CP, Bamford JM, Anslow P, for the Oxford Vascular Study: Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2004, 363: 1925-1933.
13. Scalea TM, Simon HM, Duncan AO, Atweh NA, Sclafani SJA, Phillips TF, Shaftan GW: Geriatric blunt multiple trauma: improved survival with early invasive monitoring. *J Trauma* 1990, 30:129-134.
14. Secretariat to the Economic Council of Finland. Ageing Europe: implications for the labour market and public expenditure. Helsinki, 2001.
15. Seshamani M, Gray A: Ageing and health-care expenditure: the red herring argument revisited. *Health Econ* 2004, 13: 303-314.
16. Seshamani M, Gray AM: A longitudinal study of the effects of age and time to death on hospital costs. *J Health Econ* 2004, 23: 217-235.
17. The Norwegian Multicenter Study Group: timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *New Engl J Med* 1981, 304: 801-807.
18. Thewlis ML: Geriatrics: a treatise on senile conditions, diseases of advanced life, and care of the aged. Henry Kimpton, London, 1919.
19. Warren MW: Care of chronic sick. A case for treating chronic sick in blocks in a general hospital. *Brit Med J* 1943, ii: 822-823.
20. Warren MW: Care of the chronic aged sick. *Lancet* 1946, i: 841-843.
21. Zweifel P, Felder S, Meiers M: Ageing of population and health care expenditure: a red herring? *Health Econ* 1999, 8: 485-496.

CORRESPONDANCE TO:  
 PROFESSOR SIR JOHN GRIMLEY EVANS,  
 UNIVERSITY OF OXFORD,  
 GREEN COLLEGE  
 OXFORD OX2 6HG  
 ENGLAND.  
 E-MAIL: JOHN.GRIMLEYEVANS@GREEN.OXFORD.AC.UK

received/eingegangen: 17.05.2005  
 accepted/angenommen 15.06.2005

Übersicht / Review

## A potential diagnostic/therapeutic target for proliferative disorders of the ageing prostate?

G. UNTERGASSER<sup>1</sup>, N. SAMPSON<sup>1</sup>, E. PLAS<sup>2</sup>, P. BERGER<sup>1</sup><sup>1</sup>Institute for Biomedical Aging Research, Austrian Academy of Sciences, Innsbruck, Austria<sup>2</sup>Ludwig Boltzmann Institute for Andrology and Urology, Hospital Lainz, Vienna, Austria

### Summary

Benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer (PCa) are common proliferative diseases affecting ageing men. Currently, it is estimated that BPH progressively involves three quarters of the male population over 75 years of age. Clinical manifestations range widely from minimally bothersome symptoms to urinary retention, bladder outlet obstructions and renal failure. PCa is now the most commonly diagnosed cancer in males in the US, and is the second leading cause of cancer death. Following initial diagnosis after PSA screening, needle biopsy and prostatectomy, inadequate tools and poor predictive methods handicap management of advanced androgen-independent PCa.

Due to demographic transition towards a population with a higher percentage of elderly people, treatment of BPH/PCa will become a socio-economical problem within the next decades. Thus, new therapeutic approaches and agents are required to replace expensive surgical interventions. This can only be achieved by identifying novel targets for therapeutic interference. Alterations in stromal cell composition and function, and the presence of reactive myofibroblasts are thought to play a key role in BPH and PCa. These myofibroblasts of the secretory phenotype that are generated by the proinflammatory cytokine transforming growth factor beta 1 (TGF- $\beta$ 1), support proliferation, angiogenesis and invasion. Analysis of TGF- $\beta$ 1 induced target genes in our in vitro myofibroblast trans-differentiation model of human prostate stromal cells revealed a candidate gene JM27 (GAGE-C1). The specific expression in the male reproductive system and its up-regulation in symptomatic BPH and PCa make JM27 a promising diagnostic marker and/or therapeutic target. Since the biological function of the resulting protein is unknown, further functional and clinical studies are required to elucidate the actions of JM27 in the ageing prostate.

### Key words

Ageing – prostate – transforming growth factor beta 1 (TGF- $\beta$ 1) – JM27 – GAGE-C1

### Zusammenfassung

*Ein potenzielles diagnostisches/therapeutisches Target für Proliferationsstörungen der alternden Prostata?:*

Die benigne Prostatahyperplasie (BPH) und das Prostatakarzinom (PCa) sind die beiden häufigsten proliferativen Erkrankungen des alternden Mannes. Mittlerweile schätzt man, dass ungefähr 3/4 der Männer über 75 Jahre an einer BPH leiden, die sich durch Symptome wie Restharngefühl, Blasenverschluss bis hin zu Schädigung der Nieren manifestiert. Das PCa ist der am häufigsten diagnostizierte Tumor bei Männern in den USA und mittlerweile die zweithäufigste Todesursache nach Lungenkrebs. Aufgrund der Verschiebung der Bevölkerungspyramide zugunsten einer immer älter werdenden Bevölkerung können Behandlung und Therapie von BPH/PCa in den nächsten Jahrzehnten zu großen sozio-ökonomischen Problemen werden. Da beide Erkrankungen im fortgeschrittenen Stadium operativ gehandelt werden, benötigen wir dringend neue therapeutische Ansätze. Hierzu ist es von Notwendigkeit, neue Zielstrukturen innerhalb der Prostata für Therapeutika zu identifizieren. Neueste Forschungen untermauern, dass Veränderungen der Zusammensetzung des Bindegewebes der Prostata und seiner Zelltypen in beiden Erkrankungen eine Schlüsselrolle spielen. Insbesondere der reaktive Myofibroblast, ein

sekretorischer Zelltyp induziert durch den proinflammatorischen transformierenden Wachstumsfaktor  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ), fördert das Wachstum, die Angiogenese und die Invasion von Epithelzellen. Durch eine Analyse von TGF- $\beta 1$ -Zielgenen in humanen Prostatafibroblasten konnte JM27 (GAGE-C1) identifiziert werden. Die spezifische Expression im männlichen Reproduktionstrakt und die erhöhte Expression in BPH/PCa machen JM27 zu einer interessanten Zielstruktur für Diagnostika und Therapeutika. Da die biologische Funktion des Proteins bisher noch unbekannt ist, werden künftige funktionelle und klinische Studien mehr Einblick in die Rolle von JM27 in der alternden Prostata bringen.

### Schlüsselworte

Altern – Prostata – transformierender Wachstumsfaktor beta 1 (TGF- $\beta 1$ ) – JM27 – GAGE-C1

#### CELL TYPES OF THE PROSTATE

The human prostate serves a crucial function in improving male fertility by mixing prostatic fluid into the semen derived from testis and seminal vesicle. The gland produces proteases for liquefaction and cleavage of semenogelins, zinc, citrate [3] and immunosuppressive substances [27]. The prostate can be divided into two major cellular compartments, the mesenchyme, and the stratified epithelial compartment (*figure 1*). The prostate mesenchyme comprises smooth muscle cells, myofibroblasts and fibroblasts, and is derived from the mesenchymal component of the embryonic urogenital sinus [13]. The mesenchymal stroma is a dynamic complex arrangement of stromal cells, extracellular matrix, blood vessels, nerves and immune cells that directly influence epithelial cell growth and differentiation [50].

The epithelium is composed of two histologically distinct layers. The secretory layer is made of tall columnar cells that are responsible for the production of prostatic secretions (proteases, zinc, citrate). This layer of cells is un-

derpinned by a basal layer of cuboidal epithelial cells. This in turn is lined by a basal lamina which forms a divide between the basal cells and the surrounding stroma. Moreover, neuroendocrine cells are sparsely scattered within the basal and luminal cells. Luminal, as well as neuroendocrine cells are thought to arise from precursor/stem cells located in the basal cell layer [4, 24].

#### BENIGN HYPERPLASIA OF THE PROSTATE (BPH)

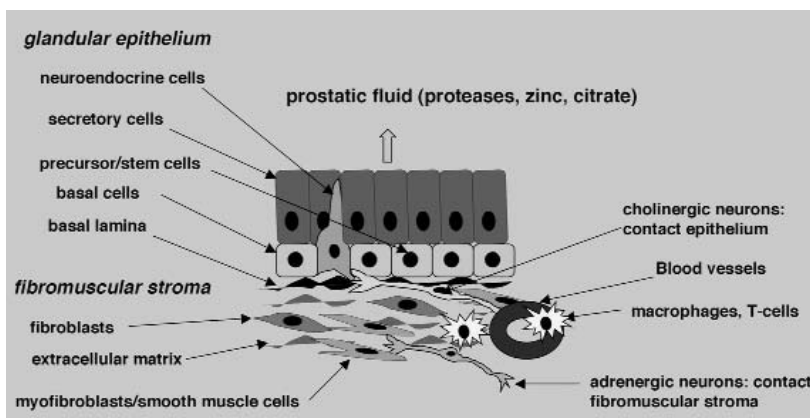
Ageing and androgens are the two established risk factors for the development of benign prostatic hyperplasia (BPH) [39], which can lead to lower urinary tract symptoms (LUTS) in elderly men [17]. BPH, consisting of a nodular overgrowth of the epithelium and fibromuscular tissue within transition zone and periurethral areas, is first detectable around the fourth decade of life and affects nearly all men by the ninth decade [5].

The pathogenesis of BPH is still largely unresolved, but multiple partially overlapping and complementary theories have been proposed, all of which seem to be operative at

least to some extent [23, 53]. In addition to age-related changes in local nerve [9], endocrine [47] and immune system [6, 29], para- and luminocrine pleiotrope mechanisms/factors [45, 54] seem to be implicated in the prostatic tissue-remodeling process (*figure 2*).

#### STROMAL TISSUE REMODELLING IN BPH

Stromal cells are known to represent pleomorphic cells that can transdifferentiate from fibroblast into myofibroblast/smooth muscle cells [40, 44, 56]. BPH is characterized by increased nodal growth of stromal cells and an extensive decrease in fibroblast to myofibro-



**Fig.1: Microanatomy of the human prostate: The human prostate consists of a stromal and epithelial cell compartment, blood vessels, neurons and patrolling cells of the immune system.**

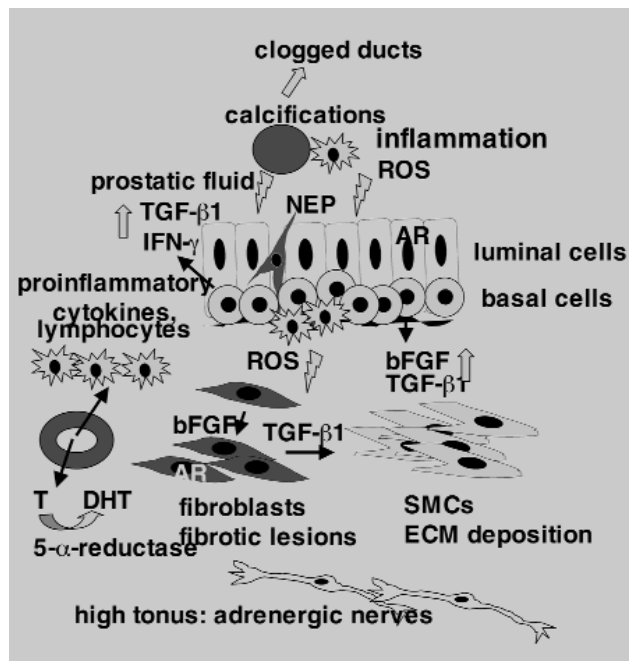


Fig. 2: Reactive stroma and inflammation in BPH.

Androgens are locally metabolized by 5- $\alpha$ -reductase into DHT, which is an essential factor for epithelial cell differentiation from the basal/precursor epithelial cell compartment. These prostate luminal epithelial cells express androgen-receptor (AR) and secrete components for the seminal fluid, thereby ensuring optimal fertility in young men [3]. A few dispersed neuroendocrine cells (dark

cells) are embedded within the epithelia, presumably regulating prostatic secretions and epithelial growth/differentiation processes. Epithelial ducts are surrounded by stroma, which provides the growth matrix and structure for functional epithelia [13]. The stroma is composed of a balanced mixture of fibroblasts, myofibroblast/smooth muscle cells and extracellular matrix [33], and receives innervations from the autonomous nerve system in order to expel prostatic fluid and trigger secretion processes [21].

In BPH extensive tissue-remodeling occurs in the transition zone of the prostate, which is characterized by: (i) hypertrophic basal cells [16] (ii) altered secretions of luminal cells leading to calcification, clogged ducts and inflammation [28], (iii) increased infiltrates of lymphocytes and production of proinflammatory cytokines [29, 49], (iv) increased production of reactive oxygen species (ROS) that damage epithelial as well as stromal cells [41], (v) increased bFGF and TGF- $\beta$ 1 production [34] leading to stromal proliferation and transdifferentiation ("reactive stroma") and excessive extracellular matrix production [35], (vi) altered autonomous innervations, leading to a high adrenergic tonus [12], (vii) and altered neuroendocrine cell function and release of neuroendocrine peptides (NEP) [11]. Currently mild/moderate BPH (LUTS) is medically treated with 5 $\alpha$  reductase inhibitors to induce apoptosis of secretory epithelial cells [10] or with  $\alpha$ -adrenoreceptor blockers to decrease adrenergic tonus and increase smooth muscle relaxation [2]. In contrast, severe forms of BPH require surgical intervention, such as transurethral resection of the prostate (TURP) [22]. A more detailed version of this figure can be found in Untergasser et al. [53].

blasts/smooth muscle cell ratio [46]. These myofibroblasts are secretory-active and produce a variety of growth factors and peptide-hormones, thereby affecting stromal-epithelial homeostasis.

## PROSTATE CANCER

Prostate cancer (PCa) represents the second most common diagnosed malignancy in North American men and males in the western world and its incidence continues to rise [26]. PCa is a multifocal, nonclonal and heterogeneous tumor originating in the peripheral zone of the prostate [1]. When slow growing primary tumors outbreak, metastases affect the skeletal system, lung, pleura, liver, adrenal and lymph nodes [7].

Among the known risk factors the most prominent are age [19], the presence of androgens [20], followed by dietary factors [18], familiar predisposition [25] and prostatic inflammatory processes [15]. Prostatic inflammation is a common event observed in prostate tumorigenesis and glandular atrophy and therefore might support tumorigenesis [14]. This hypothesis is based on the observation that

proliferative inflammatory atrophy (PIA) shares molecular traits with prostate intraepithelial neoplasia (PIN), the most likely preinvasive stage of adenocarcinoma of the prostate [37].

## STROMAL ALTERATIONS IN PROSTATE CANCER

Stromal cells form an active supportive base for the functional epithelial layer and are composed of fibroblasts, myofibroblast, smooth muscle, inflammatory, endothelial and nerve cells. Stromal cells are responsive to androgens, convert testosterone into DHT by the 5- $\alpha$ -reductase type II [31] and produce soluble essential growth factors for epithelial homeostasis and differentiation. Fibroblasts and smooth muscle cells synthesize both the structural and regulatory components of the extracellular matrix, forming a meshwork of fibrillar, adhesive glycoproteins and proteoglycans, a reservoir of active and latent growth factors [50]. Changes in stromal cells have been observed to enhance several tumorigenic phenotypes of the epithelial cells in vitro and in vivo [30, 43]. This stroma adjacent to prostate cancer cells is called "reactive stroma" or tumor stroma (figure 3).

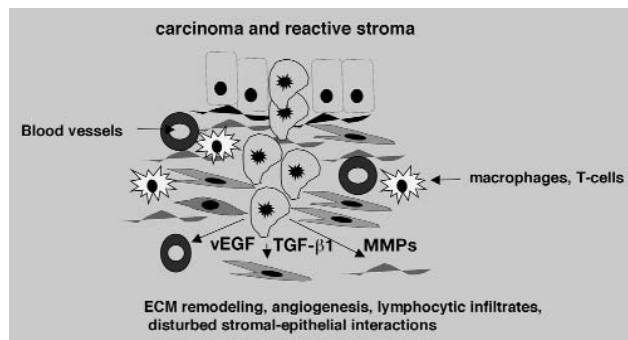


Fig. 3: Reactive stroma in prostate cancer.

Tumor cells induce tissue injury and remodeling: these are based on the observed similarities of stromal reaction in PCa (reactive stroma) and wound repair (granulation tissue) [44]: elevated stromal cell proliferation, altered tumor-associated macrophages [48] altered expression of matrix components [36], elevated matrix-metallo-proteinases MMPs [32], elevated expression of TGF- $\beta$ 1 [55], elevation of vascular epithelial growth factor (vEGF) induced neovascularization [38] dedifferentiation of smooth muscle cells into reactive secretory myofibroblasts [56] and transdifferentiation of fibroblasts into myofibroblasts [40].

#### THE ROLE OF TGF- $\beta$ 1 IN STROMA REACTIVATION

TGF- $\beta$  triggers the trans-differentiation of a variety of cell types, significantly human prostatic fibroblasts are induced to smooth muscle cells and myofibroblasts [40]. In vitro cultures of human prostatic stromal cells treated with TGF- $\beta$ 1 induce an irreversible growth inhibition, as well as overexpression of SMC- $\alpha$ -actin and tenascin [45, 51]. These studies suggest that TGF- $\beta$ 1 is capable of regulating many aspects of periacinar fibroblast activation and is a likely candidate for the regulation of stromal activation in PIN and PCa progression. Based on these data our laboratory has established an in vitro model system to identify factors favouring stromal activation and trans-differentiation processes in the adult human prostate (*figure 4*).

#### IDENTIFICATION OF JM27 (GAGE-C1)

Using cDNA microarrays (9,600 UniGene gene set) we identified a set of genes differentially regulated between fibroblasts and trans-differentiated myofibroblasts [52]. Exploiting the in vitro trans-differentiation model described, differential expression of candidate genes was verified by quantitative reverse-transcriptase polymerase-chain-reaction (RT-PCR). One of these genes induced by TGF- $\beta$ 1 was JM27 (*figure 5*). Thus, JM27 appears to be a component of reactive stroma in prostatic fibroblasts, suggesting a possible role in proliferative diseases of the prostate since expression of this gene is upregulated in PIN [8] and symptomatic BPH [42].

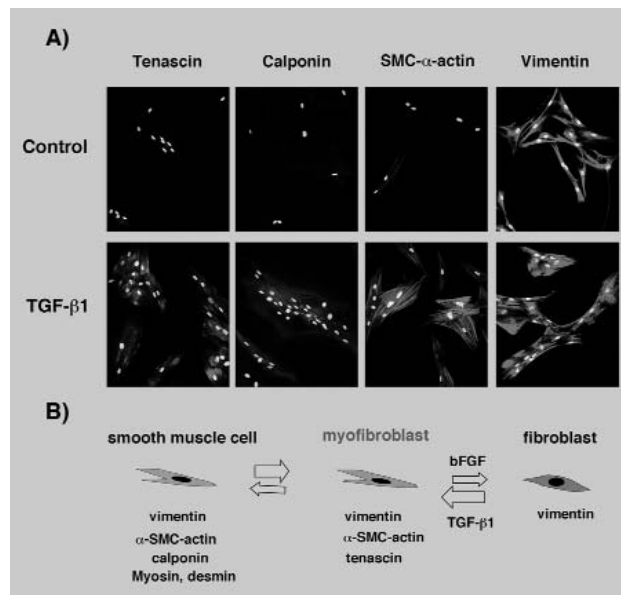


Fig. 4: In vitro trans-differentiation model of adult prostatic fibroblasts into reactive stroma myofibroblasts.

**A)** Immunofluorescent staining of human prostate stromal cells for mesenchymal (vimentin), myofibroblast (SMC- $\alpha$ -actin), smooth muscle cell (calponin) and reactive stroma (tenascin) markers after TGF- $\beta$ 1 stimulation. Pure fibroblast cultures stain positive solely for vimentin. TGF- $\beta$ 1 induces expression myofibroblast/smooth muscle cell markers indicating trans-differentiation.

Nuclei were counterstained with Sytox green.

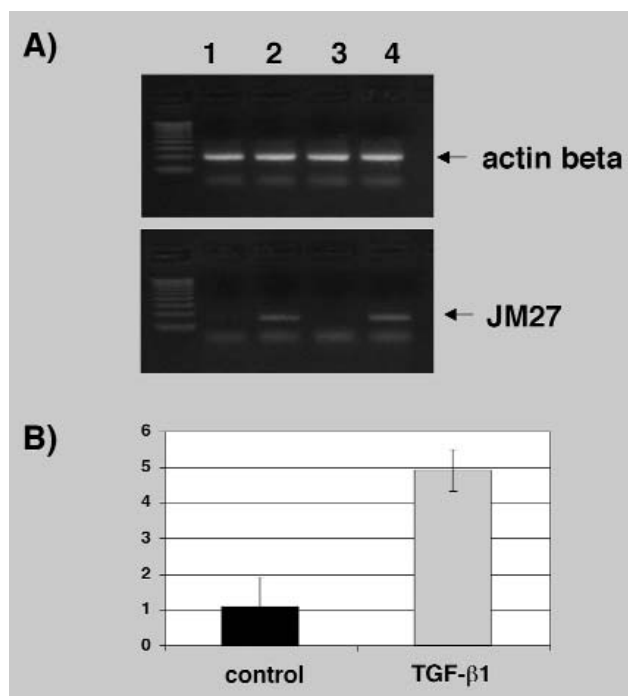
**B)** Myofibroblasts in reactive stroma differentiate from SMCs [56], or fibroblasts [40] showing the plasticity of mesenchymal stromal cells. The distinct prostatic stromal cell types can be distinguished by the expression of markers, such as vimentin, tenascin,  $\alpha$ -SMC actin calponin, desmin and  $\alpha$ -SMC myosin [40, 50, 51]

#### OUTLOOK

Ageing of the prostate gland is characterized by alterations in stromal cell secretions and composition. Stromal tissue remodelling can be observed in BPH as well as in early and advanced PCa. This stromal reactivation can be mediated by cellular senescence, oxidative stress or inflammatory processes and favours epithelial cell proliferation and tumorigenesis [30, 43]. In particular, the proinflammatory cytokine TGF- $\beta$ 1 seems to be involved in the generation of myofibroblasts and “reactive stroma” [51]. By gene expression profiling of prostate stromal cells we identified JM27 as a target of TGF- $\beta$ 1-induced trans-differentiation [52].

JM27 has been described in very few publications [8, 42], and little is known about this gene and its encoded gene product. Fundamental questions regarding JM27 localisation, regulation and interacting partners remain to be





**Fig. 5:** RT-PCR analysis of JM27 gene expression in reactive stroma myofibroblasts. Prostatic fibroblasts were incubated either with growth medium (lanes 1,3) or TGF-β1, (lanes 2, 4). Incubation with TGF-β1 stimulates trans-differentiation of fibroblasts into myofibroblasts and induces JM27 expression (lanes 2, 4) as detected by Reverse-Transcriptase Polymerase-Chain-Reaction (A) and quantitative PCR (B). All experiments were performed on cell lines of three patients (age 65-72 yrs.).

addressed. However, that the expression of this likely stromal component is up-regulated in symptomatic BPH and prostate cancer together with its restrictive expression profile, make JM27 an excellent diagnostic marker and/or therapeutic target for proliferative disorders of the ageing prostate.

#### Acknowledgement

The authors thank the Austrian Science Fund (FWF; FSP S9307-B05) and the Walter Doberauer Foundation for financial support of this work.

#### References

- Abate-Shen, C., and Shen, M.M., 2000. Molecular genetics of prostate cancer. *Genes Dev* 14, 2410-34.
- Andersson, K.E., 2002. Alpha-adrenoceptors and benign prostatic hyperplasia: basic principles for treatment with alpha-adrenoceptor antagonists. *World J Urol* 19, 390-6.
- Aumuller, G., and Seitz, J., 1990. Protein secretion and secretory processes in male accessory sex glands. *Int Rev Cytol* 121, 127-231.
- Bonkhoff, H., Stein, U., and Remberger, K., 1995. Endocrine-paracrine cell types in the prostate and prostatic adenocarcinoma are postmitotic cells. *Hum Pathol* 26, 167-70.
- Bostwick, D.G., Cooner, W.H., Denis, L., Jones, G.W., Scardino, P.T., and Murphy, G.P., 1992. The association of benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate. *Cancer* 70, 291-301.
- Bostwick, D.G., de la Roza, G., Dundore, P., Corica, F.A., and Iczkowski, K.A., 2003. Intraepithelial and stromal lymphocytes in the normal human prostate. *Prostate* 55, 187-93.
- Bostwick, D.G., Shan, A., Qian, J., Darson, M., Maihle, N.J., Jenkins, R.B., and Cheng, L., 1998. Independent origin of multiple foci of prostatic intraepithelial neoplasia: comparison with matched foci of prostate carcinoma. *Cancer* 83, 1995-2002.
- Bull, J.H., Ellison, G., Patel, A., Muir, G., Walker, M., Underwood, M., Khan, F., and Paskins, L., 2001. Identification of potential diagnostic markers of prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia using cDNA microarray. *Br J Cancer* 84, 1512-9.
- Chapple, C.R., Crowe, R., Gilpin, S.A., Gosling, J., and Burnstock, G., 1991. The innervation of the human prostate gland--the changes associated with benign enlargement. *J Urol* 146, 1637-44.
- Clark, R.V., Hermann, D.J., Cunningham, G.R., Wilson, T.H., Morrill, B.B., and Hobbs, S., 2004. Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5alpha-reductase inhibitor. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 2179-84.
- Cockett, A.T., di Sant'Agnese, P.A., Gopinath, P., Schoen, S.R., and Abrahamsson, P.A., 1993. Relationship of neuroendocrine cells of prostate and serotonin to benign prostatic hyperplasia. *Urology* 42, 512-9.
- Crone, J.K., Burnett, A.L., Chamness, S.L., Strandberg, J.D., and Chang, T.S., 1998. Neuronal nitric oxide synthase in the canine prostate: aging, sex steroid, and pathology correlations. *J Androl* 19, 358-64.
- Cunha, G.R., Hayward, S.W., Wang, Y.Z., and Ricke, W.A., 2003. Role of the stromal microenvironment in carcinogenesis of the prostate. *Int J Cancer* 107, 1-10.
- De Marzo, A.M., Marchi, V.L., Epstein, J.I., and Nelson, W.G., 1999. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. *Am J Pathol* 155, 1985-92.
- Dennis, L.K., Lynch, C.F., and Torner, J.C., 2002. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology* 60, 78-83.
- Devaraj, L.T., and Bostwick, D.G., 1993. Atypical basal cell hyperplasia of the prostate. Immunophenotypic profile and proposed classification of basal cell proliferations. *Am J Surg Pathol* 17, 645-59.
- Emberton, M., Andriole, G.L., de la Rosette, J., Djavan, B., Hoefner, K., Vela Navarrete, R., Nordling, J., Roehrborn, C., Schulman, C., Teillac, P., Tubaro, A., and Nickel, J.C., 2003. Benign prostatic hyperplasia: a progressive disease of aging men. *Urology* 61, 267-73.
- Giovannucci, E., Rimm, E.B., Colditz, G.A., Stampfer, M.J., Ascherio, A., Chute, C.C., and Willett, W.C., 1993. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 85, 1571-9.
- Gronberg, H., 2003. Prostate cancer epidemiology. *Lancet* 361, 859-64.
- Haas, G.P., and Sakr, W.A., 1997. Epidemiology of prostate cancer. *CA Cancer J Clin* 47, 273-87.
- Higgins, J.R., and Gosling, J.A., 1989. Studies on the structure and intrinsic innervation of the normal human prostate. *Prostate Suppl* 2, 5-16.

22. Hoffman, R.M., Macdonald, R., Monga, M., and Wilt, T.J., 2004. Transurethral microwave thermotherapy vs transurethral resection for treating benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *BJU Int* 94, 1031-6.
23. Isaacs, J.T., 1994. Etiology of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 25 Suppl 1, 6-9.
24. Isaacs, J.T., and Coffey, D.S., 1989. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. *Prostate Suppl* 2, 33-50.
25. Isaacs, S.D., Kiemeny, L.A., Baffoe-Bonnie, A., Beaty, T.H., and Walsh, P.C., 1995. Risk of cancer in relatives of prostate cancer probands. *J Natl Cancer Inst* 87, 991-6.
26. Isaacs, W., De Marzo, A., and Nelson, W.G., 2002. Focus on prostate cancer. *Cancer Cell* 2, 113-6.
27. Kelly, R.W., Holland, P., Skibinski, G., Harrison, C., McMillan, L., Hargreave, T., and James, K., 1991. Extracellular organelles (prostatosomes) are immunosuppressive components of human semen. *Clin Exp Immunol* 86, 550-6.
28. Klimas, R., Bennett, B., and Gardner, W.A., Jr., 1985. Prostatic calculi: a review. *Prostate* 7, 91-6.
29. Kramer, G., Steiner, G.E., Handisurya, A., Stix, U., Haitel, A., Knerer, B., Gessler, A., Lee, C., and Marberger, M., 2002. Increased expression of lymphocyte-derived cytokines in benign hyperplastic prostate tissue, identification of the producing cell types, and effect of differentially expressed cytokines on stromal cell proliferation. *Prostate* 52, 43-58.
30. Krtolica, A., Parrinello, S., Lockett, S., Desprez, P.Y., and Campisi, J., 2001. Senescent fibroblasts promote epithelial cell growth and tumorigenesis: a link between cancer and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 12072-7.
31. Levine, A.C., Wang, J.P., Ren, M., Eliashvili, E., Russell, D.W., and Kirschenbaum, A., 1996. Immunohistochemical localization of steroid 5 alpha-reductase 2 in the human male fetal reproductive tract and adult prostate. *J Clin Endocrinol Metab* 81, 384-9.
32. Lokeshwar, B.L., 1999. MMP inhibition in prostate cancer. *Ann N Y Acad Sci* 878, 271-89.
33. Marks, L.S., Treiger, B., Dorey, F.J., Fu, Y.S., and deKernion, J.B., 1994. Morphometry of the prostate: I. Distribution of tissue components in hyperplastic glands. *Urology* 44, 486-92.
34. Mori, H., Maki, M., Oishi, K., Jaye, M., Igarashi, K., Yoshida, O., and Hatanaka, M., 1990. Increased expression of genes for basic fibroblast growth factor and transforming growth factor type beta 2 in human benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 16, 71-80.
35. Morrison, C., Thornhill, J., and Gaffney, E., 2000. The connective tissue framework in the normal prostate, BPH and prostate cancer: analysis by scanning electron microscopy after cellular digestion. *Urol Res* 28, 304-7.
36. Nagle, R.B., 2004. Role of the extracellular matrix in prostate carcinogenesis. *J Cell Biochem* 91, 36-40.
37. Nelson, W.G., De Marzo, A.M., and Isaacs, W.B., 2003. Prostate cancer. *N Engl J Med* 349, 366-81.
38. Nicholson, B., and Theodorescu, D., 2004. Angiogenesis and prostate cancer tumor growth. *J Cell Biochem* 91, 125-50.
39. Partin, A.W., Oesterling, J.E., Epstein, J.I., Horton, R., and Walsh, P.C., 1991. Influence of age and endocrine factors on the volume of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 145, 405-9.
40. Peehl, D.M., and Sellers, R.G., 1997. Induction of smooth muscle cell phenotype in cultured human prostatic stromal cells. *Exp Cell Res* 232, 208-15.
41. Potts, J.M., and Pasqualotto, F.F., 2003. Seminal oxidative stress in patients with chronic prostatitis. *Andrologia* 35, 304-8.
42. Prakash, K., Pirozzi, G., Elashoff, M., Munger, W., Waga, I., Dhir, R., Kakehi, Y., and Getzenberg, R.H., 2002. Symptomatic and asymptomatic benign prostatic hyperplasia: molecular differentiation by using microarrays. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99, 7598-603.
43. Rinehart, C.A., and Torti, V.R., 1997. Aging and cancer: the role of stromal interactions with epithelial cells. *Mol Carcinog* 18, 187-92.
44. Rowley, D.R., 1998. What might a stromal response mean to prostate cancer progression? *Cancer Metastasis Rev* 17, 411-9.
45. Rumpold, H., Untergasser, G., Madersbacher, S., and Berger, P., 2002. The development of benign prostatic hyperplasia by trans-differentiation of prostatic stromal cells. *Exp Gerontol* 37, 1001-4.
46. Sensibar, J.A., Pruden, S.J., Kasjanski, R.Z., Rademaker, A., Lee, C., Grayhack, J.T., and Kozlowski, J.M., 1999. Differential growth rates in stromal cultures of human prostate derived from patients of varying ages. *Prostate* 38, 110-7.
47. Shibata, Y., Ito, K., Suzuki, K., Nakano, K., Fukabori, Y., Suzuki, R., Kawabe, Y., Honma, S., and Yamanaka, H., 2000. Changes in the endocrine environment of the human prostate transition zone with aging: simultaneous quantitative analysis of prostatic sex steroids and comparison with human prostatic histological composition. *Prostate* 42, 45-55.
48. Shimura, S., Yang, G., Ebara, S., Wheeler, T.M., Frolov, A., and Thompson, T.C., 2000. Reduced infiltration of tumor-associated macrophages in human prostate cancer: association with cancer progression. *Cancer Res* 60, 5857-61.
49. Steiner, G.E., Stix, U., Handisurya, A., Willheim, M., Haitel, A., Reithmayr, F., Paikl, D., Ecker, R.C., Hrachowitz, K., Kramer, G., Lee, C., and Marberger, M., 2003. Cytokine expression pattern in benign prostatic hyperplasia infiltrating T cells and impact of lymphocytic infiltration on cytokine mRNA profile in prostatic tissue. *Lab Invest* 83, 1131-46.
50. Tuxhorn, J.A., Ayala, G.E., and Rowley, D.R., 2001. Reactive stroma in prostate cancer progression. *J Urol* 166, 2472-83.
51. Tuxhorn, J.A., Ayala, G.E., Smith, M.J., Smith, V.C., Dang, T.D., and Rowley, D.R., 2002. Reactive stroma in human prostate cancer: induction of myofibroblast phenotype and extracellular matrix remodeling. *Clin Cancer Res* 8, 2912-23.
52. Untergasser, G., Gander, R., Lilg, C., Lepperdinger, G., Plas, E., and Berger, P., 2005a. Profiling molecular targets of TGF-beta1 in prostate fibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation. *Mech Ageing Dev* 126, 59-69.
53. Untergasser, G., Madersbacher, S., and Berger, P., 2005b. Benign prostatic hyperplasia: age-related tissue-remodeling. *Exp Gerontol* 40, 121-8.
54. Wick, G., Berger, P., Jansen-Durr, P., and Grubeck-Loebenstien, B., 2003. A Darwinian-evolutionary concept of age-related diseases. *Exp Gerontol* 38, 13-25.
55. Wikstrom, P., Stattin, P., Franck-Lissbrant, I., Damber, J.E., and Bergh, A., 1998. Transforming growth factor beta1 is associated with angiogenesis, metastasis, and poor clinical outcome in prostate cancer. *Prostate* 37, 19-29.
56. Wong, Y.C., and Tam, N.N., 2002. Dedifferentiation of stromal smooth muscle as a factor in prostate carcinogenesis. *Differentiation* 70, 633-45.

## CORRESPONDING AUTHOR

GEROLD UNTERGASSER, PH.D.,  
 AUSTRIAN ACADEMY OF SCIENCES,  
 INSTITUTE FOR BIOMEDICAL AGING RESEARCH,  
 RENNWEG 10,  
 6020 INNSBRUCK, AUSTRIA  
 E-MAIL: GEROLD.UNTERGASSER@OEAW.AC.AT

received/eingegangen: 12.05.2005

accepted/angenommen 15.06.2005

Übersicht / Review

## Schwindel und Synkope bei Polyneuropathie im Alter

C. A. HAENSCH, J. JÖRG

Autonomic Laboratory, Department of Neurology of the University of Witten/Herdecke,  
HELIOS-Klinikum Wuppertal, Germany

### Zusammenfassung

Ältere Menschen klagen häufig über diffusen, ungerichteten Schwindel. Der Verlust sensibler Afferenzen mit der sensiblen Ataxie als Leitsymptom kann Ursache für ungerichteten Schwindel sein. Die Störung der Propriozeption geht dann mit unsicherem Stand und Gang und Verstärkung der Symptomatik nach Augenschluss einher. Als orthostatische Intoleranz bezeichnet man die Unfähigkeit, aufrecht zu stehen, ohne dass Symptome wie Hypotonie, Tachykardie, Schwindel, Müdigkeit, Schwäche und Übelkeit auftreten. Ursache beider Syndrome kann eine Polyneuropathie (PNP) mit einer ausgedehnten Schädigung der peripheren Nerven einschließlich autonomer Nervenfasern sein. Der Diabetes mellitus ist die häufigste Ursache einer Polyneuropathie mit autonomer Beteiligung. Andere Formen sind die Pandysautonomie, „Pure autonomic failure“, äthyltoxische PNP, Amyloidose, Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel und paraneoplastische Syndrome.

Bei der Synkope, von der sich die Betroffenen in aller Regel spontan erholen, ist der Bewusstseinsverlust durch eine globale Hirnperfusionsminderung bedingt. Diese Perfusionsminderung verursacht im retikulär aufsteigenden aktivierenden und im vestibulären System als Symptom Schwindel. Die orthostatische Hypotonie ist das Kernsymptom einer autonomen Neuropathie des älteren Menschen. Dagegen sind die neurokardiogene Synkope, das Karotissinushypersensitivitätssyndrom oder das posturale orthostatische Tachykardie-Syndrom seltenere Ursachen einer Synkope oder Präsynkope.

Störungen der autonomen Funktion können durch den Alterungsprozess selbst oder durch komorbide Alterserkrankungen verursacht sein. Die reduzierte Barorezeptorsensitivität im Alter führt bereits zu einer verminderten Blutdruckstabilität.

Elektrophysiologische und autonome Untersuchungsmethoden sind in der Diagnostik des Schwindels bei geriatrischen Patienten hilfreich. Bei wiederholten Synkopen oder Präsynkopen kann die neurokardiovaskuläre Diagnostik die Behandlung durch den Nachweis oder den Ausschluss einer zu Grunde liegenden autonomen Neuropathie ermöglichen.

### Schlüsselworte

Schwindel – autonome Dysfunktion – Polyneuropathie – Kipptischuntersuchung – Synkope

### Summary

#### *Dizziness and syncope due to polyneuropathy in old age:*

Dizziness is a frequent complaint in elderly people. Loss of peripheral sensory neurons could be associated with dizziness due to marked sensory ataxia as major clinical feature. Polyneuropathies are characterized by a generalized damage of the peripheral nervous system including autonomic nerve fibres. Patients with proprioceptive loss as seen with peripheral neuropathy have lateral trunk movement and are unsteady when they close their eyes. They have wide based gait and Romberg sign. The reduced sensory input from proprioceptors to the central somatosensory system is responsible for the disturbed control of balance, posture and gait in this case. The diabetic form is the most frequent type of polyneuropathy with autonomic disturbances. Other causes are pandysautonomia, pure autonomic failure, alcohol-induced, vitamin B<sub>12</sub> deficiency or paraneoplastic syndrome.

Syncope is a transient loss of consciousness and postural tone, with spontaneous recovery, and may represent a symptom of orthostatic hypotension due to vasoconstrictor denervation. The final common pathway for dizziness and loss of consciousness is hypoperfusion of the reticular activating and the vestibular system. Orthostatic hypotension is a hallmark symptom of autonomic neuropathy in the elderly. Neurally mediated syncope, carotid sinus hypersensitivity and postural tachycardia syndrome are rarer causes for syncope or presyncope in elderly subjects. Autonomic nervous system function may be altered by advancing age, as well as by age-associated disease. Reduced baroreflex sensitivity results in impaired ability of older patients to maintain blood pressure within a narrow range.

Electrophysiological study and autonomic testing are useful to approach older patients with dizziness. In recurrent syncope and presyncope autonomic investigation can aid management by making, confirming, or excluding various factors or diagnoses.

### Key words

Dizziness – autonomic dysfunction – polyneuropathy – tilt-table testing – syncope

Schwindel als Ausdruck einer gestörten Gleichgewichtsregulation umfasst die verschiedensten subjektiven Empfindungen. Schwindel und Benommenheit werden von über 30 % der über 65-Jährigen berichtet [1, 5, 8, 30]. Dies sind auch die häufigsten Beschwerden in einer Allgemeinarztpraxis bei Patienten über dem 75. Lebensjahr. Die Prävalenz von Schwindel liegt bei den Hochbetagten über 80 Jahren sogar bei 39 %. Schwindel wird empfunden, wenn die eingehenden Informationen von den erwarteten oder den anderen eingehenden (visuellen, vestibulären oder somatosensorischen) Informationen abweichen (*Abb. 1*). Dabei wird Schwindel am häufigsten durch das Aufrichten in die stehende Position ausgelöst [29]. Schwindel mit seinen vielfachen pathophysiologischen Ursachen im Alter ist häufig ein schwieriges differenzialdiagnostisches Problem. Auch fällt es dem geriatrischen Patienten oft schwer, die Symptome zu beschreiben.

Unter einer Polyneuropathie (PNP) versteht man eine Schädigung des peripheren Nervensystems. Die polyneuropathisch bedingte Störung der somatosensiblen Afferenz oder die durch eine autonome Beteiligung bei PNP verursachte Kreislaufdysregulation führen zu dem Symptom „Schwindel“ und sollen im Weiteren ausführlich dargestellt werden.

### POTENZIELLE URSACHEN

Eine autonome Neuropathie kann mit einer Denervierung sympathisch-vasomotorischer Neurone oder kardial innervierender Nervenfasern einhergehen. Schwindel ist dann zu erwarten, wenn eine gestörte Kreislaufregulation zu einer Minderperfusion des Gehirns, insbesondere der Formatio reticularis und der vestibulären Neurone, führt. Prädiktoren einer kardiovaskulären Genese des Schwindels sind vorausgegangene Synkopen, Benommenheit, der

Drang zu sitzen oder zu liegen, um Beschwerden zu vermeiden, Blässe mit Symptomen, langes Stehen als auslösende Situation und vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen [23].

Klinisch erscheint dieser Schwindel ungerichtet und ist damit von Erkrankungen des vestibulären Systems abzugrenzen. Die Schwindelsymptomatik bei Polyneuropathien ist deutlich weniger intensiv als bei einer vestibulären Störung. Eine vegetative Symptomatik mit Übelkeit, Erbrechen, Schweißausbruch und Vasokonstriktion tritt nicht auf. In der Regel ist ein Schwankschwindel („wie auf einem Boot“ oder „wie betrunken“) zu erfragen. Für eine intakte Gleichgewichtsregulation ist die Propriozeption von Muskel- und Gelenkrezeptoren besonders wichtig. Beim Stolpern beispielsweise setzt, noch bevor man sich dessen bewusst wird, eine motorische Gegenreaktion ein. Vestibulospinale Reflexe aktivieren die Fuß- und Beinmus-

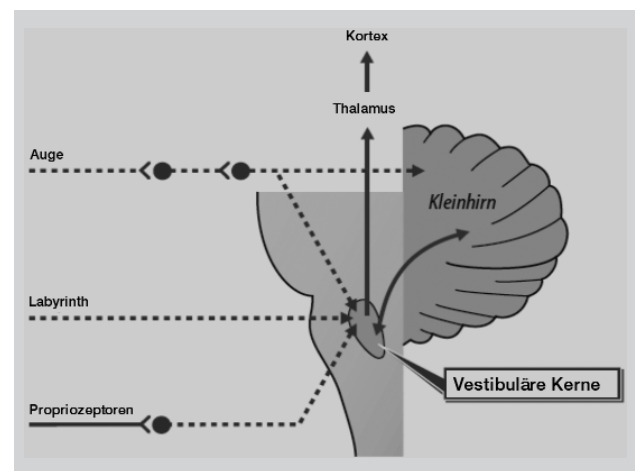


Abb. 1: Input und Regulation des Gleichgewichtssystems.

kulatur und verhindern damit den Sturz. Da im Dunkeln der Schwindel durch Wegfall der das Gleichgewichtsregulierende System kompensierenden visuellen Informationen zunimmt, ist nach einer Verstärkung – z.B. in der Nacht – zu fragen. Der Patient mit einer Gangataxie infolge Ausfall der Lagewahrnehmung geht unsicher, breitbasig und mit hoch ausfahrenden Schritten. Die Standataxie kann am besten im Romberg-Versuch bewertet werden. Nach Augenschluss ist die zentrale Kompensation der fehlenden Lagewahrnehmung durch die visuelle Information der Raumwahrnehmung nicht mehr möglich und die Standunsicherheit nimmt zu. In den Zeigeversuchen wird eine sensible Ataxie deutlich. Die Mehrzahl der Polyneuropathien im Alter (*Tab. 1*) ist klinisch dem sensomotorischen, distalsymmetrischen Typ mit langsam progredientem Verlauf zuzuordnen [3, 6, 25, 28]. Rein demyelinisierende Polyneuropathien sind seltener. Asymmetrische Manifestationstypen lassen insbesondere an eine vaskulitische Genese denken [17]. Der Krankheitsverlauf ist diagnostisch richtungsweisend [25]. Die neurophysiologische Untersuchung dient in Ergänzung der klinischen Untersuchung dazu, das Vorhandensein einer generalisierten Schädigung des peripheren Nervensystems nachzuweisen, den Verteilungstyp zu bestimmen (symmetrische/asymmetrische PNP, Schwerpunktneuropathie) und eine subklinische Mitbeteiligung des sensiblen Systems bei motorischer Neuropathie (und umgekehrt) zu erkennen.

Die Funktionsfähigkeit des autonomen Nervensystems kann mit zunehmendem Alter, aber auch durch altersassoziierte Erkrankungen eingeschränkt sein [21]. Zu den verschiedenen Gründen einer erhöhten Vulnerabilität für Synkopen mit zunehmendem Alter zählen die ansteigende Häufigkeit chronischer Erkrankungen wie koronare Herzkrankheit oder Diabetes mellitus, die Einnahme von Medikamenten, die eine Synkope mitverursachen können, wie Vasodilanzien,  $\beta$ -Blocker, Diuretika, Sedativa und der Alterungsprozess selbst.

#### KOMORBIDITÄTEN

Generalisierte autonome Neuropathien (*Tab. 2*) sind mit einer Vielzahl von neurologischen, internistischen und endokrinologischen Erkrankungen verbunden [4]. Primäre autonome Neuropathien sind in ihrer Ätiologie meist ungeklärt, zeigen aber Gemeinsamkeiten mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen (Multisystematrophie) oder haben eine immunologische Pathogenese (Pandysautonomie). Gegenüber chronischen autonomen Neuropathien sind akut verlaufende, wie die Pandysautonomie, relativ selten. Die Prognose variiert auch hier zwischen vollständiger Restitution bis zu persistierenden autonomen Funktionsstörungen. Das Krankheitsbild „Pure autonomic failure“ (früher: Idiopathische orthostatische Hypotonie

Häufige Polyneuropathien im Alter
1. Diabetische PNP
2. Alkoholtoxische PNP
3. Gammopathien (M. Waldenström, Plasmozytom, primäre Amyloidose, MGUS)
4. Paraneoplastische PNP
5. Vaskulitische PNP
6. GBS, CIDP
7. Vitamin B <sub>1/6/12</sub> -Mangel

oder Bradburry-Eggleston-Syndrom) ist durch eine reine autonome Insuffizienz mit vorwiegender orthostatischer Hypotonie ohne weitere neurologische Symptome charakterisiert. Die orthostatische Intoleranz kann so schwer sein, dass die Patienten im Bett sitzend kollabieren. Auffällig sind wenig reagible Pupillen sowie eine chronotrope Inkompetenz bei fixierter Sinusbradykardie.

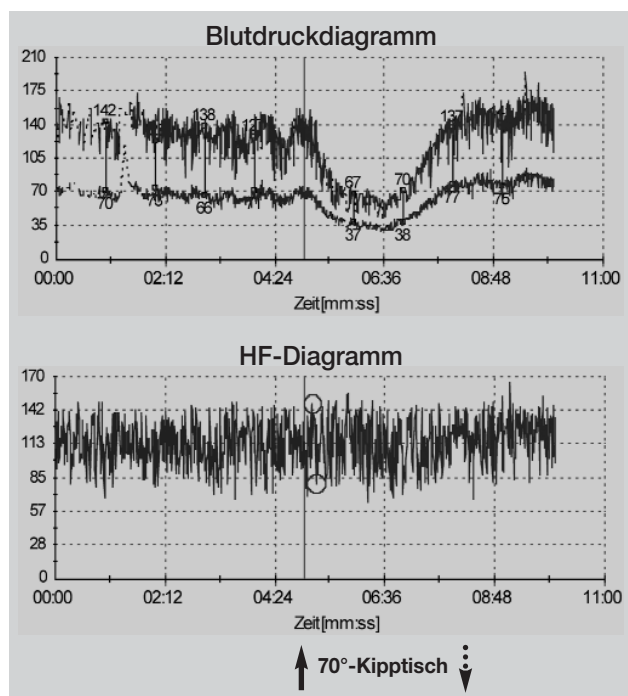
Autonome Neuropathien des peripheren Nervensystems können überwiegend die Afferenzen, wie beim Guillain-Barré-Syndrom, oder die efferenten autonomen Nervenfasern, wie bei der diabetischen autonomen Neuropathie, betreffen. Ein isolierter enzymatischer Defekt liegt der orthostatischen Hypotonie bei dem  $\beta$ -Hydroxylase-Mangel zu Grunde.

Autonome Neuropathien können mit einer

- Unterfunktion, z.B. zunächst des Parasympathikus bei der diabetischen autonomen Neuropathie,
- mit einer Überfunktion, z.B. des Sympathikus bei der Porphyrie, oder
- mit einem raschen Wechsel von Über- und Unterfunktion des autonomen Nervensystems wie beim Guillain-Barré-Syndrom einhergehen.

Autonome Funktionsstörungen treten zum Teil mit nur geringen subjektiven Symptomen auf. So bemerkt der Diabetiker mit autonomer Innervationsstörung der Pupillenreflexe ein Blendungsgefühl bei nächtlichen Autofahrten. Häufig resultieren jedoch schwerwiegende Einschränkungen der Lebensqualität wie bei der orthostatischen Hypotonie oder der erektilen Dysfunktion. Die prognostische Wertigkeit hinsichtlich einer eingeschränkten Lebenserwartung wurde bei der diabetischen kardialen autonomen Neuropathie gut belegt.

Bei der Amyloidose können die peripheren Nerven durch die direkte Ablagerung von Amyloid um die Nervenfasern, in den Hüllen der Nervenfasern und durch die mikrovaskuläre Amyloidablagerung, die zu einer vaskulitischen Form der Neuropathie führt, geschädigt werden. Das klinische Bild wird durch die Schäden an Fasern mit kleinem Durchmesser geprägt, die zu einem Ausfall der Schmerz- und Tem-



**Abb. 2: Orthostatische Hypotonie im Kipptischversuch: Nach dem Aufrichten in 70°-Position tritt ein unmittelbarer Blutdruckabfall auf.**

peraturempfindung und einer autonomen Neuropathie führen, die ein konstantes Symptom ist. Die Diagnose wird anhand einer Biopsie des N. suralis gesichert.

#### SYMPTOMATIK

Unter einer Synkope wird ein plötzlich eintretender, vorübergehender Verlust von Bewusstsein und Muskeltonus, bedingt durch eine globale zerebrale Minderdurchblutung, verstanden. Meist fällt dabei der systolische Blutdruck unter 70 mmHg. Synkopen, die auf eine Dysregulation im Bereich des peripheren und /oder zentralen autonomen Nervensystems zurückzuführen sind, werden als neurogen bezeichnet [16]. Abzugrenzen sind hiervon die kardiogenen Synkopen und die Hyperventilationssynkopen. 3 % aller Vorstellungen in einer Notfallaufnahme und 1 % aller stationären Krankenhausaufenthalte resultieren aus Synkopen. Das Prodromalstadium (Präsynkope) einer Synkope geht mit Schwindel, Benommenheitsgefühl und gegebenenfalls Schwitzen, Sehstörungen, Übelkeit, „Schwinden der Sinne“, Palpitationen oder Hyperventilation einher und muss nicht in eine Synkope einmünden. Neurogene Synkopen treten im Rahmen von orthostatischen Kreislaufregulationsstörungen auf. Als orthostatische Intoleranz bezeichnet man die Unfähigkeit, aufrecht zu stehen, ohne dass Symptome auftreten wie Hypotonie, Tachykardie, Schwindel, Müdigkeit, Schwäche und Übel-

keit. Unter einer konvulsiven Synkope, die bei genauer Beobachtung in 40–90 % auftritt, wird eine Synkope mit motorischen Entäußerungen verstanden, insbesondere mit Arm-Kloni, aber auch mit einer tonischen Anspannung der Extremitäten. Bei diesen Patienten tritt eine kurzzeitige, tonisch-klonische Entäußerung der Muskulatur auf. Konvulsionen gehören zur hypoxischen Reaktion des Gehirns, und werden nicht durch eine epileptische Aktivierung der Hirnrinde hervorgerufen; deshalb zeigt das EEG keine epileptischen Potenziale. Die synkopale Muskelaktivierung ist subkortikalen Ursprungs und resultiert aus der Enthemmung motorischer Neurone in der medullären Formatio reticularis.

Es besteht keine feste absolute Beziehung zwischen Herzfrequenz und Synkopenrisiko. Vielmehr scheint die Entwicklung einer Synkope davon abzuhängen, ob die autonome Regulation gestört ist, obstruktive zerebrovasculäre Veränderungen vorliegen, das intravaskuläre Blutvolumen reduziert ist oder ob der Patient sich in liegender oder stehender Position befindet.

#### Orthostatische Hypotonie

Die orthostatische Hypotonie (OH) ist definiert als Abfall des systolischen Blutdrucks um mindestens 20 mm Hg

<b>Autonome Neuropathien, die das periphere Nervensystem betreffen</b>
1. Pandyasautonomie
2. Botulismus
3. Diabetes mellitus
4. Urämie
5. Porphyrrie
6. alkohol-toxische Neuropathie
7. Amyloidose
8. Polyradikulitis (Guillain-Barré-Syndrom, CIDP)
9. Familiäre Dysautonomie (Riley-Day-Syndrom)
10. Tetanus
11. Vitamin-B <sub>12</sub> -Mangel
12. Phosphatmangel
13. Kollagenosen
14. Hereditäre sensorische und autonome Neuropathien
15. Paraneoplastische Polyneuropathie
16. Infektiöse Neuropathien (HIV, Lepra, Syphilis, Chagas, Diphtherie)
17. Toxische Neuropathie (Schwermetalle, Vincristin, INH, Acrylamid, organische Lösungsmittel, Alkoholismus)
18. Dopamin-β-Hydroxylase-Mangel

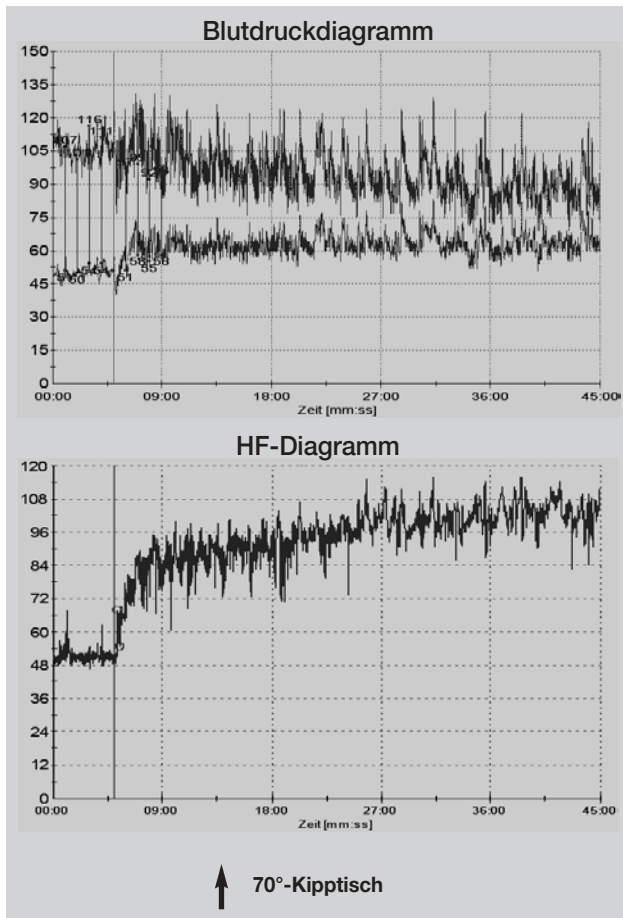


Abb. 3: POTS mit Tachykardie > 30 Schläge pro Minute.

oder des diastolischen Blutdrucks um mindestens 10 mm Hg innerhalb von 3 min Stehzeit im Vergleich zum Ausgangswert im Liegen. Es sollte sich um einen anhaltenden Blutdruckabfall handeln. OH ist ein Befund und stellt keine Krankheitsentität dar. Diese Blutdruckdysregulation kann symptomatisch oder asymptomatisch sein [2]. Pathophysiologisch handelt es sich um eine Störung der sympathisch vermittelten kompensatorischen Vasokonstriktion im Stehen. Störungen des Barorezeptorreflexes können auf einer Deafferenzierung der Barorezeptoren im Aortenbogen und Karotissinus, einer Dysfunktion des medullären Kreislaufzentrums, der prä- oder postganglionären sympathischen efferenten Vasomotoreninnervation, auf einer Störung der Noradrenalinsynthese oder auf einer  $\alpha$ -Rezeptorblockade beruhen [7]. Die OH lässt sich nach aktivem Aufstehen im Schellong-Test oder passivem Aufrichten im Kipptischversuch mit der kontinuierlichen oder diskontinuierlichen Blutdruckmessung diagnostizieren (Abb. 2). Verschiedene Faktoren erhöhen das Risiko einer OH im Alter, wie reduzierte Barorezeptorenaktivität [9, 12], vermindertes Herzschlagvolumen und intravaskuläres Volu-

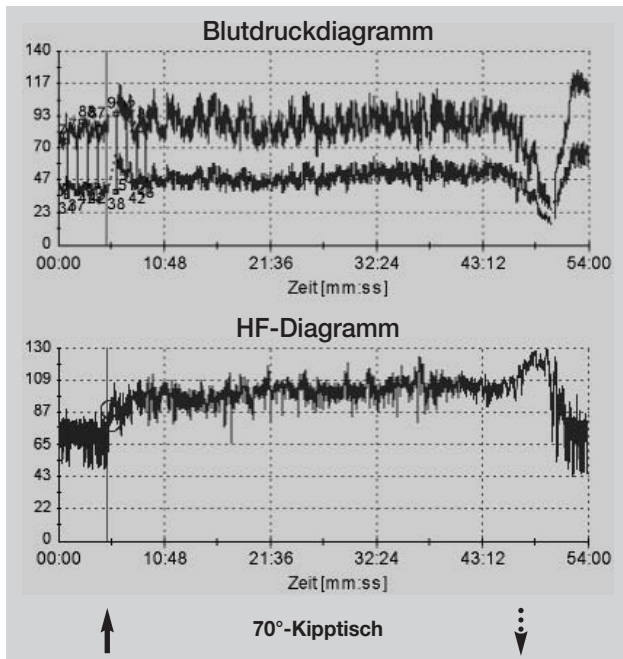
men [11]. Das relative Risiko, bei Vorliegen einer orthostatischen Hypotonie unter Schwindel zu leiden, liegt bei 1,31 [31]. 28 % der über 65-Jährigen weisen eine OH auf [27]. Eine arterielle Hypertonie gilt als prädisponierender Faktor [10].

#### Posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom

Das posturale orthostatische Tachykardiesyndrom (POTS, Abb. 3) wird definiert als eine orthostatische Intoleranz in Verbindung mit einem Herzfrequenzanstieg > 30/min oder einer absoluten Herzfrequenz im Stehen > 120/min während der ersten zehn Minuten nach dem Aufstehen bzw. während eines Kipptischversuches [13]. Dies entspricht einem Frequenzanstieg oberhalb der 99. Perzentile für gesunde Probanden zwischen 10 und 83 Jahren. Demgegenüber fällt der systolische Blutdruck oft nur gering oder gar nicht ab. Diese häufigste Form der orthostatischen Intoleranz betrifft oft jüngere, sonst gesunde Patientinnen und geht nach kurzer Standzeit mit Schwindel, Kopfschmerzen, Flimmern vor den Augen und Schwächegefühl in den Beinen oft auch ohne Bewusstlosigkeit einher. Im Alter tritt ein vermindertes Ansprechen auf  $\beta$ -adrenerg vermittelte Reize auf. Die maximale Herzfrequenz unter Belastung nimmt mit dem Alter um etwa einen halben Schlag pro Minute pro Jahr ab. Dennoch findet sich insbesondere bei hyponatriämischen geriatrischen Patienten nicht selten ein POTS [19]. Die präsynkopalen Beschwerden bei stabilen arteriellen Blutdrücken sind durch eine gestörte zerebrale Autoregulation mit Abfall der Blutflussgeschwindigkeit zu erklären. Pathophysiologisch wird ein vermehrtes venöses Pooling in den unteren Extremitäten infolge eines reduzierten Venentonus diskutiert. Dieser soll Folge einer selektiven Denervierung mit Denervierungshypersensitivität der Venen auf Noradrenalin sein. Ein weiterer pathogenetischer Faktor könnte eine Hypersensitivität der kardialen  $\beta$ -Rezeptoren mit übermäßigem Herzfrequenzanstieg sein. Treten bei POTS Synkopen auf, sind sie in der Kipptischuntersuchung einer neurokardiogenen Synkope zuzuordnen, da infolge des venösen Poolings mit kompensatorisch verstärkter Kontraktilität des Herzens eine Überstimulation kardialer Mechanorezeptoren auftreten kann. Ein symptomatisches POTS wird auch bei Volumenmangel infolge eines erheblichen Blut- oder Flüssigkeitsverlustes beobachtet.

#### Neurokardiogene Synkope

Die neurokardiogene Synkope (Synonyme: „vasovagale Synkope“, „Reflexsynkope“, „neurokardiale“, „neurally mediated syncope“) wird definiert als plötzlich einsetzende und rasch progrediente Hypotension, begleitet von einer progredienten Bradykardie (Abb. 4). Auslöser neurokardiogener Synkopen kann die Stimulation peripher sen-



**Abb. 4: Neurokardiogene Synkope 44 Minuten nach dem Aufrichten (Pfeil) mit progredientem Blutdruckabfall und Bradykardie.**

sibler Rezeptoren im Gefäßbett oder in den viszerale Organen oder zentrale Reaktionen im Zusammenhang mit Schmerzen, Furchtreaktionen, plötzlicher emotionaler Belastung oder Angst sein. Nach peripherer wie zentraler Verursachung kommt es zu einer plötzlichen Zunahme des parasympathischen efferenten Tonus (Bradykardie), während die Aktivität in sympathischen efferenten Nervenfasern plötzlich deutlich reduziert wird (Vasodilatation). Letzteres ist für die arterielle Hypotension entscheidend. Im synkopenfreien Intervall ist eine autonome Funktionsstörung meist nicht nachzuweisen. Zunächst ist bei diesen Patienten auch im Stehen eine stabile Blutdruckregulation zu beobachten. Das venöse Pooling in den Beinen bei Orthostase bewirkt eine reduzierte Füllung des linken Ventrikels. Das Herz kontrahiert quasi „ins Leere“, da der Ventrikel nicht gefüllt werden kann. Hieraus resultiert eine Überstimulation von kardialen Mechanorezeptoren, die zur Aktivierung vagaler C-Fasern führt. Dieses pathophysiologische Prinzip lässt verstehen, dass auch Hypertoniepatienten neurokardiogen synkopieren können. Analog zu der Auslösung einer nicht adäquaten Barorezeptorreflexantwort kann auch die Stimulation von Mechanorezeptoren in der Lunge, Harnblase oder von Barorezeptoren im Karotissinus wirksam sein. Verschiedene beschriebene Synkopen unterscheiden sich damit nur in der Affärenz, die zu einem zentral vermittelten Blutdruckabfall mit Bradykardie führt.

### Karotissinussyndrom

Bei Verdacht auf einen hypersensitiven Karotissinus wird im Karotisdrukversuch am liegenden Patienten unter fortlaufender EKG-Registrierung der Karotissinus für 20–30 Sekunden mit leichtem Druck komprimiert. Als pathologisch gilt eine Asystolie = 3 Sekunden (kardioinhibitorischer Typ), ein systolischer Blutdruckabfall = 50 mmHg (vasodepressorischer Typ), oder eine Kombination beider Befunde (gemischter Typ) [20]. Die mit dem Alter ansteigende Zahl falsch positiver Befunde erschwert jedoch die Beurteilung. Unter 47 Patienten mit Schwindel unklarer Genese wurde bei 15 % ein hypersensitiver Karotissinus nachgewiesen [22]. In einem Kollektiv von 641 Patienten mit rezidivierenden Synkopen oder Präsynkopen war in 5,7 % der Fälle bei im Mittel 76 Jahre alten Patienten ein Karotissinussyndrom nachzuweisen [24]. Das Karotissinussyndrom als isolierter Befund ist nicht mit einer eingeschränkten Prognose verbunden [18].

### DIAGNOSTISCHE METHODEN

Die orthostatische Hypotonie ist im Rahmen einer autonomen Beteiligung bei PNP weitaus am häufigsten zu finden. Die Kenntnis der verschiedenen Mechanismen der orthostatischen Intoleranz und möglicher Pathomechanismen der Synkopenentstehung sind für die Diagnostik dieser Beschwerden jedoch unentbehrlich.

Die einfache Messung der Blutdruck- und Herzfrequenzveränderung vom Liegen zum Stehen ist der wichtigste Test der autonomen kardiovaskulären Reflexe. Autonome Reflexe halten den Blutdruck im Stehen aufrecht. Beim Gesunden findet sich ein leichter Anstieg des diastolischen Druckes um 3–5 mm Hg und ein geringer Abfall des systolischen Blutdruckes um 5–10 mm Hg. Die Herzfrequenz steigt um bis zu 20 Schläge pro Minute. Beim Verdacht auf eine orthostatische Hypotonie reicht in der Regel ein Schellong-Test zum Nachweis aus. Bei Diabetikern kann eine kardiale autonome Neuropathie zum Fehlen eines Herzfrequenzanstieges bei Orthostase führen. Bei der Verdachtsdiagnose POTS sollte die Standphase im Schellong-Test grundsätzlich auf 10 Minuten angelegt werden und ein EKG zur einfachen Erfassung der Herzfrequenz mitgeführt werden.

In einer eigenen Untersuchung gelang es mit Hilfe der Kipptischuntersuchung bei 91 konsekutiven Patienten in 70 % die Ursache der Synkope zu klären [15]. Die zusätzliche Analyse der Herzfrequenzvariabilität wies bei 3 % dieser Patienten eine bis dahin unbekannte kardiale autonome Neuropathie nach. Eine kardiale Genese war in 9 % der Fälle im autonomen Labor nachweisbar. Im Vergleich dazu wurde bei einer „klinischen“ Abklärung mit Anamnese, neurologischer und internistischer Untersuchung, EEG, EKG und Schellong-Test über drei Minuten eine kardiale



Genese mit 30 % zu häufig vermutet. Demgegenüber wird ein POTS zu selten diagnostiziert [14]. Kipptischuntersuchungen sollten daher bei unklaren Synkopen immer durchgeführt werden.

**Literatur:**

1. Boulton C, Murphy J, Sloane P, Mor V, Drone C: The relation of dizziness to functional decline. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39 (9) 858-861.
2. Braune S, Lücking CH: Orthostatische Hypotonie: Pathophysiologie, Differentialdiagnose und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt* 1997; 94A: 3413.
3. Claus D: Gammopathieassoziierte Polyneuropathien. *Klin Neurophysiol* 2003; 34:103-110.
4. Cohen JA, Gross KF: Autonomic neuropathy: clinical presentation and differential diagnosis. *Geriatrics* 1990; 45 (7) 33-37, 41-42.
5. Colledge NR, Wilson JA, Macintyre CC, MacLennan WJ: The prevalence and characteristics of dizziness in an elderly community. *Age Ageing* 1994; 23 (2) 117-120.
6. Dengler R. *Polyneuropathien*. Stuttgart: Verlag W. Kohlhammer, 1999.
7. Diehl RR, Linden D: [Differential orthostatic dysregulation disorders diagnosis]. *Nervenarzt* 1999; 70 (12) 1044-1051.
8. Ensrud KE, Nevitt MC, Yunis C, Hulley SB, Grimm RH, Cummings SR: Postural hypotension and postural dizziness in elderly women: The study of osteoporotic fractures: The Study of Osteoporotic Fractures Research Group: *Arch Intern Med* 1992; 152 (5) 1058-1064.
9. Ford GA: Ageing and the baroreflex. *Age Ageing* 1999; 28 (4) 337-338.
10. Goldstein DS, Pechnik S, Holmes C, Eldadah B, Sharabi Y: Association between supine hypertension and orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension* 2003; 42 (2) 136-142.
11. Goldstein DS. *The autonomic nervous system in health and disease*. New York: Dekker, 2001.
12. Gribbin B, Pickering TG, Sleight P: Decrease in baroreflex sensitivity with increasing arterial pressure and with increasing age. *Br Heart J* 1969; 31(6): 791-798.
13. Grubb BP, Kligenheben T: Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS): etiology, diagnosis and therapy. *Med Klin* 2000; 95 (8): 442-446.
14. Haensch CA, Jörg J: Autonomic testing in syncope. *J Neurol* 2002; 249 (Suppl I): 24.
15. Haensch CA, Jörg J: Diagnostic value of autonomic testing versus conventional evaluation in syncope of unexplained origin. *Clin Auton Res* 2002; 12: 329.
16. Haensch CA: Synkopen. In: Buchner H, Noth J, (Hrsg.) *Evozierte Potenziale, Neurovegetative Diagnostik, Okulographie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2005: 280.
17. Heuss D, Hecht M: Ätiologische Abklärung einer Polyneuropathie. *Klin Neurophysiol* 2001; 32: 1-9.
18. Hopson JR, Rea RF, Kienzle MG: Alterations in reflex function contributing to syncope: orthostatic hypotension, carotid sinus hypersensitivity and drug-induced dysfunction. *Herz* 1993; 18(3): 164-174.
19. Jones D, Biswas SK, Power DA, Cannon S, Brady HR, Grimes H, et al.: Posture-related tachycardia in older patients with hyponatremia. *Arch Gerontol Geriatr* 2002; 34(2): 145-154.
20. Jörg J: *Autonome Diagnostik und Schlafpolygraphie in Klinik und Praxis*. Darmstadt: Steinkopff, 2001.
21. Kuchel GA, Hof PR: *Autonomic nervous system in old age*. Basel; New York: Karger, 2004.
22. Kumar NP, Thomas A, Mudd P, Morris RO, Masud T: The usefulness of carotid sinus massage in different patient groups. *Age Ageing* 2003; 32(6): 666-669.
23. Lawson J, Fitzgerald J, Birchall J, Aldren CP, Kenny RA: Diagnosis of geriatric patients with severe dizziness. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47(1): 12-17.
24. Mathias CJ, Deguchi K, Schatz I. Observations on recurrent syncope and presyncope in 641 patients. *Lancet* 2001; 357 (9253): 348-353.
25. Neundörfer B: Clinical aspects and diagnosis of polyneuropathies. *Dtsch Med Wochenschr* 1998; 123 (50): 1519-1522.
26. Neundörfer B: Alkoholpolyneuropathie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2001; 69: 341-345.
27. Raiha I, Luutonen S, Piha J, Seppanen A, Toikka T, Sourander L: Prevalence, predisposing factors, and prognostic importance of postural hypotension. *Arch Intern Med* 1995; 155(9): 930-935.
28. Schlotter-Weigel B, Pongratz DE: Polyneuropathy--diagnostic. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127(40): 2072-2075.
29. Sloane PD, Coeytaux RR, Beck RS, Dallara J: Dizziness: state of the science. *Ann Intern Med* 2001; 134(9 Pt 2): 823-832.
30. Tilvis RS, Hakala SM, Valvanne J, Erkinjuntti T: Postural hypotension and dizziness in a general aged population: a four-year follow-up of the Helsinki Aging Study. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44(7): 809-814.
31. Tinetti ME, Williams CS, Gill TM: Dizziness among older adults: a possible geriatric syndrome. *Ann Intern Med* 2000; 132(5): 337-344.

FÜR DIE VERFASSER:

DR. CARL-ALBRECHT HAENSCH,  
HELIOS KLINIKUM WUPPERTAL,  
HEUSNERSTR. 40,  
D-42283 WUPPERTAL.  
GERMANY

E-MAIL: CHAENSCH@WUPPERTAL.HELIOS-KLINIKEN.DE

received/eingegangen: 01.03.2005  
accepted/angenommen: 14.05.2005

Übersicht / Review

## Die Altersanämie – Literaturübersicht und Entwicklung eines diagnostischen und therapeutischen Algorithmus

R. STAUDER, S. LANGE, G. SPIZZO

Klinische Abteilung für Hämatologie und Onkologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

### Zusammenfassung

Entsprechend den Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation WHO wird ein Hämoglobinwert  $< 120$  g/l bei Frauen, und  $< 130$  g/l bei Männern als Anämie definiert. Daten zur Häufigkeit der Anämie bei Älteren sind heterogen und hängen deutlich von der untersuchten Population ab. Die Mehrzahl der Analysen zeigt jedoch einen signifikanten Anstieg der Anämie mit zunehmendem Alter mit Prävalenzen um die 10 % bei 60-jährigen und 20-30 % bei über 80-jährigen PatientInnen mit Überwiegen des männlichen Geschlechtes (um die 40 % bei über 85-Jährigen). Während die klinische Relevanz der Anämie im jüngeren Alter gut etabliert ist, wird die Altersanämie im klinischen Alltag häufig als Teil des physiologischen Alternsprozesses angesehen und in ihrer Bedeutung vernachlässigt. Die exakte Diagnose und kausale Therapie der Altersanämie ist jedoch auf Grund der Möglichkeit des Vorliegens einer potentiell behandelbaren Grunderkrankung wie beispielsweise eines Vitamin B<sub>12</sub>-Mangels und der Bedeutung der Anämie als kausaler Faktor in der Morbidität (z.B. Verwirrtheit, Sturzhäufigkeit) und in der Mortalität (z.B. Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung) von essentieller Bedeutung. Unter diesem Aspekt sind Richtlinien zur rationalen und rationellen Diagnostik und Therapie der Altersanämie von großer klinischer und gesundheitsökonomischer Relevanz.

### Schlüsselworte

Anämie – Alter – Geriatrie – Gerontologie – Erythropoetin

### Summary

*Anemia in the elderly – a literature review and development of a diagnostic and therapeutic algorithm:*

According to the World Health Organisation (WHO) guidelines, anaemia is defined as a haemoglobin level  $< 120$  g/L in women and  $< 130$  g/L in men. Epidemiological data on the prevalence of anaemia in the elderly are heterogeneous and depend mainly on the population studied. Most of the analyses are characterised by an increase of anaemia with advancing age, reaching a prevalence of 10 % at the age of 60 and of 20–30 % in 80+ patients with a predominance in men (around 40 % in 85+ patients). In contrast to younger patients, in whom the clinical relevance of anaemia is taken very seriously, anaemia in the elderly is often ascribed to the physiological process of ageing, and thus its relevance is ignored. The exact diagnosis and therapy of anaemia in the elderly is of essential importance considering the possible presence of a potentially treatable basic illness (e.g. vitamin B<sub>12</sub>-deficiency) and the significance of anaemia as a causal factor of morbidity (e.g., confusion or falls) or of mortality (e.g. due to heart failure, coronary heart disease). Under this aspect, guidelines for the rational and cost-effective diagnosis and therapy of anaemia in the elderly are of great clinical and economic relevance.

### Key words

anemia – elderly – geriatrics – gerontology – erythropoetin

Die Bevölkerungsstruktur in den Ländern der Europäischen Gemeinschaft ist in einer deutlichen Veränderung begriffen. Die Lebenserwartung steigt, während die Geburtenrate abnimmt. Der Anteil an älteren Menschen nimmt kontinuierlich zu, sodass beispielsweise für Österreich ein Anteil an über 60-Jährigen (60+) von 33 % für das Jahr 2030 und von 36 % für 2050 erwartet wird. Die Gruppe der Betagten und Hochbetagten mit 80+ wird sich bis 2030 verdoppeln und bis 2050 verdreifachen [12]. Da es im Alter zu einer deutlichen Zunahme der Inzidenz und Prävalenz der Anämie kommt, stellt die Diagnose und Therapie der Altersanämie eine Herausforderung von großer gesundheitspolitischer Relevanz dar.

#### DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE

Als Anämie wird die Verminderung des Hämoglobin (Hb) und/oder des Hämatokrit (Hkt) und/oder der Erythrozytenzahl definiert. Die gebräuchlichste Richtlinie nach der Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert die Anämie als das Vorliegen eines Hb < 120g/l (< 12 g/dl) bei Frauen, und < 130 g/l (< 13 g/dl) bei Männern. Epidemiologische Daten zeigen eine Zunahme der Inzidenz und Prävalenz mit zunehmendem Alter mit einem steilen Anstieg ab 80+. So liegen die Prävalenzen in der Gesamtbevölkerung für Frauen von 65–74 Jahren bei 3 %, für 75–84-Jährige bei 7 % und für die Altersgruppe 85+ bei 17 %. Im Gegensatz zum jüngeren Alter, in dem der Eisenverlust durch Schwangerschaft, Laktation und Menstruation zu einem Überwiegen der Anämie bei Frauen führt, kommt es mit fortschreitendem Alter zu einem Überwiegen männlicher Anämiepatienten: Inzidenz bei Männern von 65–74 Jahre: 6 %, 75–84 Jahre: 14 % und für 85+: über 30 %. Bei geriatrischen PatientInnen in Pflegeheimen und auf Krankenstationen ist der Anteil der AnämiepatientInnen deutlich höher und erreicht 20–30 % bei PatientInnen an 80 Jahren und > 40 % bei Männern ab 85. Bei institutionalisierten PatientInnen stellt die Altersanämie mit einer Inzidenz von 30–40 % somit eine der häufigsten Grunderkrankungen dar [2–4, 11].

#### RELEVANZ UND KONSEQUENZEN DER ANÄMIE

Die Folgen der Altersanämie sind eine Reduktion funktioneller Kapazitäten und der Lebensqualität durch Symptome, die unter dem Begriff „Fatigue“ zusammengefasst werden. Parallel zur Abnahme des Hb-Spiegel kommt es zu einer Zunahme der Morbidität und Mortalität, insbesondere auf Grund von kardiovaskulären Funktionseinschränkungen wie der kongestiven Herzinsuffizienz, der Koronarinsuffizienz und der zerebrovaskulären Insuffizienz mit Schwindel und verstärkter Sturzneigung. Von Bedeutung ist die Altersanämie als mögliches erstes Warnsymptom einer relevanten Grunderkrankung wie beispiels-

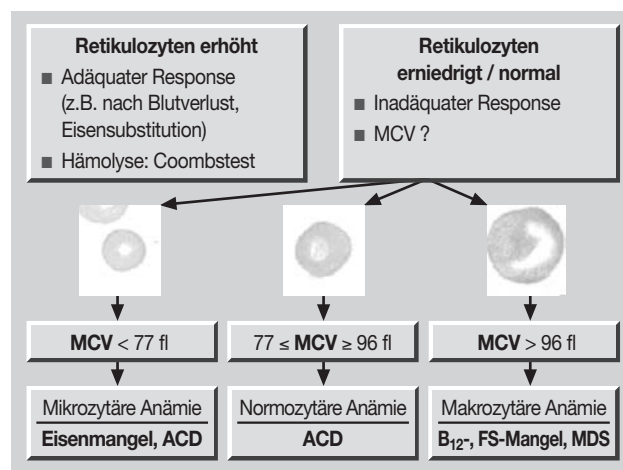


Abb. 1: Algorithmus zur diagnostischen Abklärung der Altersanämie.

weise eines gastrointestinalen Tumors oder eines gut behandelbaren Vitamin B<sub>12</sub>-Mangels [3, 7, 11].

#### URSACHEN DER ANÄMIE UND ZIELGERICHTETE ANAMNESE

Die häufigsten Ursachen der Anämie bei stationären PatientInnen sind eine Anämie der chronischen Erkrankung (Infekt-, Tumor- und Entzündungsanämie = anemia of chronic disease = ACD) mit etwa 35 %, die Eisenmangelanämie (15 %) und die Anämie im Rahmen von malignen hämatologischen Grunderkrankungen wie myelodysplastisches Syndrom (MDS), Leukämie oder Lymphom (15 %). Bemerkenswert ist der hohe Anteil an Anämien unklarer Genese bei Älteren, der im ambulanten Bereich etwa ein Drittel beträgt. Dies belegt die komplexe Genese der Altersanämie, deren Workup in der ambulanten Situation häufig unvollständig erfolgt und daher eine eindeutige Diagnose und konsekutive Therapie in einem beträchtlichen Anteil geriatrischer PatientInnen nicht zulässt. Etwa 5 % beträgt der Anteil der Vitamin B<sub>12</sub>- oder Folsäuremangelanämie, die auf Grund der guten Behandlungsmöglichkeiten von besonderer diagnostischer Relevanz ist [3, 5].

In der Anamnese sollte eingegangen werden auf

- Die Ursache eines möglichen Blutverlustes (Melaena, Hämatochezie, Hämaturie, Epistaxis, Zahnfleischblutung, vaginale Blutung, rezente Verletzung oder Operation).
- Liegt ein erhöhter Abbau der Erythrozyten durch Hämolyse vor? (Ikterus von Haut und Skleren, rötlich-dunkelbraun schaumige Harnverfärbung).
- Besteht eine generelle Suppression der Knochenmarksfunktion? Etwa eine Leukopenie mit gehäuften Infekten insbesondere bronchopulmonal (Sinusitis, Bronchitis, Pneumonie) und der Haut (Furunkel, Abszess, Phleg-

mone) oder Nichtabheilen bzw. eine ungewöhnlich starke Ausprägung von banalen Infekten wie beispielsweise eines Herpes labialis oder liegt eine Thrombopenie mit erhöhter Blutungsneigung bei Bagateltraumen, Blutabnahme, Nassrasieren vor?

- Bestehen sonstige klinische Auffälligkeiten wie Symptome der Neuropathie, Glossitis, Splenomegalie oder Niereninsuffizienz?
- Ist der Zeitverlauf akut oder chronisch?

**WORKUP DER ALTERSANÄMIE**

Die Retikulozytenzahl im Blut spiegelt die Neubildung von Vorläufern reifer Erythrozyten und somit die regeneratorische Aktivität und Kapazität der Erythropoese wider. Eine gesteigerte Retikulozytenzahl spricht für einen adäquaten Response bei regenerierender Erythropoese beispielsweise nach Blutverlust oder nach erfolgreicher Vitamin B<sub>12</sub>- oder Eisensubstitution bei entsprechendem Mangel. Eine massiv erhöhte Retikulozytenzahl kann aber auch für eine deutlich gesteigerte Erythropoese bei erhöhtem Abbau im Rahmen einer Hämolyse sprechen. Bei manifester Hämolyse sind differentialdiagnostisch die Laborparameter Lactatdehydrogenase (LDH), indirektes Bilirubin, freies Hämoglobin (jeweils erhöht) und Coombstest (häufig positiv bei Autoimmunhämolyse) in der Diagnostik richtungweisend (siehe *Abb. 1* und *Tab. 1*).

Beim Vorliegen einer Anämie mit erniedrigten oder normalen Retikulozytenzahlen liegt häufig ein inadäquater Response der Erythropoese vor. Entsprechend dem Volumen des Einzelerythrozyten erfolgt die Unterteilung in die mikro-, normo- oder makrozytäre Anämie mit einem workup entsprechend dem Algorithmus in *Abb. 1*.

**Makrozytäre Anämie**

*Vitamin B<sub>12</sub>-Mangelanämie*

Die Symptome der Vitamin B<sub>12</sub> (Cobalamin)-Mangelanämie sind die typische zitronen- oder strohgelbe Hautverfärbung, welche durch die Kombination aus Anämie und einem milden Ikterus, bedingt durch eine intramedulläre Hämolyse, entsteht. In schweren Fällen liegt neben der megaloblastären Anämie zusätzlich eine Granulopenie oder Thrombopenie vor. Klinisch können auch neurologische Veränderungen wie die

Neuropathie mit Gangunsicherheit bei Ataxie und spastischer Parese, Sehstörungen, Depression und Demenz imponieren. Die neurologischen und hämatologischen Symptome können auch jeweils isoliert auftreten. Störungen der Epithelregeneration im Mundbereich führen zur fleischroten Glossitis, welche von den PatientInnen als brennender Schmerz, insbesondere auf Saures wie Essig wahrgenommen wird. Ursache der B<sub>12</sub>-Mangelanämie ist eine mangelnde Zufuhr von Vitamin B<sub>12</sub> bei Vegetariern. Häufigere Ursache bei Älteren ist die B<sub>12</sub>-Malabsorption bei Achlorhydrie des Magens, langjähriger Einnahme von Protonenpumpen-Hemmern und H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten und die Absorptionsstörung bei M. Crohn oder Pankreasinsuffizienz. Der perniziösen Anämie liegt eine atrophe Autoimmungastritis mit Antikörpern gegen Parietalzellen und/oder Intrinsic Factor (IF) zu Grunde, welche ebenfalls zu einer B<sub>12</sub>-Resorptionsstörung führt. Die Diagnostik des B<sub>12</sub>-Mangels beruht auf der Bestimmung des Serum Vitamin B<sub>12</sub>-Spiegels, der Gastroskopie zum Nachweis einer chronisch-atropen Gastritis und zum Ausschluss eines Magenkarzinoms und eventuell der Bestimmung von Parietalzell-Ak und IF-Ak. Die Therapie ist wirksam und einfach und besteht in der intramuskulären Vitamin B<sub>12</sub>-Substitution (1 mg i.m./d über eine Woche, dann 1 mg/Woche über einen Monat, Erhaltung mit 1 mg i.m. alle 1–3 Monate). Falls der Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel lediglich auf einer mangelnden Zufuhr bestanden hat, dann wäre auch eine orale Therapie möglich. Nach B<sub>12</sub>-Substitution kommt es innerhalb weniger Tage zu einem massi-

Parameter	Interpretation
Hämoglobin	Definiert Anämie nach WHO: < 120 g/l (bei Frauen); < 130 g/l (bei Männern)
Mittleres korpusk. Volumen (MCV)	Maßstab für Erythrozytenvolumen; Basis der Unterteilung in normo-, mikro- oder makrozytär
Retikulozyten	Vorläufer reifer Erythrozyten; Parameter der Aktivität der Erythropoese
Serumeisen	In der Beurteilung der Eisenreserve dem Parameter Ferritin unterlegen
Transferrin	Dient dem Eisentransport
Transferrinsättigung	Quotient aus Fe/Transferrinkonzentration
Serumferritin	Steht für Speichereisenreserve; Cave: kann als Akut-Phase Protein auch bei Eisenmangel erhöht sein, DD: CRP?
Löslicher Transferrin Rezeptor (sTfR)	Reflektiert die Masse des Erythron und dessen Eisenversorgung; DD: ACD vs. Eisenmangelanämie
C-reaktives Protein (CRP)	Akut-Phase Protein; Entzündungsparameter
Vitamin B <sub>12</sub> , Folsäure	Diagnose des Vitaminmangels

**Tab. 1: Relevante Laborbefunde im Workup der Altersanämie.**

ven Retikulozytenanstieg, welcher ex juvantibus die Diagnose und das therapeutische Konzept bestätigt. Um den erhöhten Bedarf im Rahmen der regenerierenden Erythropoese abzudecken, ist neben der Vitamin B<sub>12</sub>-Zufuhr eine zusätzliche Folsäuresubstitution und bei niedrigen Ferritinspiegeln zusätzlich eine Eisensubstitution durchzuführen [1, 15].

**Folsäuremangel**

Der Mangel an Folsäure (Acidum folicum, Vitamin B<sub>11</sub>) ist bei geriatrischen PatientInnen häufig. Dies ist in der spezifischen Lebensart, insbesondere der institutionalisierten Älteren, mit unzureichender Aufnahme von frischem Gemüse und Obst und der Polymedikation mit Interaktion von Medikamenten und Folsäure begründet. Auch ein erhöhter Bedarf wie bei der Regeneration der Erythropoese bei der chronischen Hämolyse kann zum Folsäuremangel führen. Die Diagnose erfolgt über die Bestimmung des Serumfolsäurespiegels. In der Differentialdiagnose der makrozytären Anämie weisen erhöhte Homocysteinwerte auf einen Folsäuremangel und erhöhte Methylmalonsäure-Spiegel auf einen funktionellen B<sub>12</sub>-Mangel hin. Die Folsäuresubstitution erfolgt oral mit 1–5 mg p.o./d über einige Monate. Für geriatrische Patienten ist unter dem Aspekt der Prävention der Altersanämie die prophylaktische Gabe von B<sub>12</sub> und Folsäure als Supplemente zu diskutieren [15].

**Myelodysplastisches Syndrom**

Eine makrozytäre Anämie kann auch beim MDS beobachtet werden. Beim MDS bestehen zusätzlich häufig eine Thrombopenie und Granulopenie und dysplastische Veränderungen der Hämatopoese. Anamnestisch sollte eine vorangegangene Exposition gegenüber Chemotherapeutika, Toxika wie Lösungsmittel oder eine vorangegangene Strahlentherapie erhoben werden. Nach Ausschluss eines Vitamin B<sub>12</sub>- oder Folsäuremangels ermöglicht lediglich die Knochenmarkbiopsie mit der Evaluierung von morphologischen und zytogenetischen Veränderungen der Knochenmarkzellen die Diagnose eines MDS.

**Mikrozytäre Anämie**

**Eisenmangelanämie**

Die Anämie stellt das häufigste Symptom des Eisenmangels dar. Pathogenetisch werden einerseits die Verminderung des Gesamtkörpereisens durch Blutverlust oder unzureichende Eisenzufuhr und andererseits der funktionelle Eisenmangel im Rahmen der Entzündungs-, Infekt- und Tumoranämie als Störung der Eisenverteilung unterschieden (siehe nächster Abschnitt).

Ursachen der Eisenmangelanämie beim älteren Menschen sind

Parameter	Eisenmangel	ACD
Serumeisen	↓	↓
Transferrin	↑	↓ / ↔
Transferrinsättigung	↓	↓
Serumferritin	↓	↔ / ↑ (Akutphase)
Löslicher Transferrin Rez. (sTfR)	↑	↔
Ratio sTfR/log Ferritin	↑ (> 4)	↓ (< 1)
CRP	↔	↑

**Tab. 2: Differentialdiagnose von Eisenmangelanämie und Anämie der chronischen Entzündung (ACD)**

- Blutverlust aus dem Gastrointestinaltrakt: Ösophagusvarizen, peptisches Ulkus, Schleimhauterosionen unter Azetylsalizylsäuretherapie, Neoplasma, Wurmerkrankung, Colitis ulcerosa, Teleangiektasie, Angiodysplasie, Divertikulose, Hämorrhoiden
- Hämaturie, Hämoptysen, vaginale Blutung
- Malabsorption: Zustand nach Gastrektomie, atrophe Gastritis, Sprue
- Erhöhter Eisenverbrauch: Hämolyse (beispielsweise an einer künstlichen Herzklappe).

In der Beurteilung des Körpereisensstatus sind die Bestimmung des Serumeisenspiegels, des Transferrins und der Transferrinsättigung gegenüber der Bestimmung des Serumferritins von untergeordneter Bedeutung. Der Ferritinspiegel spielt als Parameter der Speichereisenreserve eine dominierende Rolle; ein Ferritinwert von < 15 µg/l für Frauen und von < 30 µg/L für Männer weist sicher auf einen Eisenmangel hin. Im Rahmen einer Entzündung kann es aber auch bei Vorliegen eines Eisenmangels zu einer Erhöhung von Ferritin als Akut-Phase-Protein kommen. In dieser Situation ist das C-reaktive Protein hilfreich, welches als Entzündungsparameter das Ausmaß der Entzündung widerspiegelt. Die Bestimmung des löslichen Transferrinrezeptor (sTfR) und die Beurteilung der ratio sTfR/Ferritin erlauben die Differentialdiagnose Eisenmangelanämie und ACD (Tab. 1, Tab. 2) [13, 14].

Die Therapie des Eisenmangels besteht in der oralen Eisensubstitution mit Eisen-II-Präparaten in der Dosierung von 100–200 mg/d durch mehrere Monate. Ein Ansprechen auf die Eisensubstitution sollte zu einer Retikulozytose nach fünf bis sieben Tagen und einem Hb-Anstieg von etwa 20 g/l alle drei Wochen führen. Die Therapie sollte bis zur Füllung der Eisenspeicher durchgeführt werden. Eine parenterale Eisensubstitution kommt nur in Ausnahmefällen wie Unverträglichkeit, schlechter Compliance oder Resorptionsstörung von oralem Eisen in Frage. Zur intravenösen

Substitution sollte dem Eisensaccharat auf Grund seines geringeren Anaphylaxierisikos gegenüber Eisendextran und Eisengluconat der Vorzug gegeben werden.

### *Thalassämie*

Bei einer sehr ausgeprägten mikrozytären Anämie und Abstammung des Patienten aus dem Mittelmeerraum ist differentialdiagnostisch eine Thalassämie in Erwägung zu ziehen. Auf Grund ihrer Seltenheit im Spektrum der Altersanämie wird auf die Thalassämie nicht eingegangen.

## **NORMOZYTÄRE ANÄMIE**

### *Entzündungs-, Infekt- und Tumoranämie (Anemia of chronic disease)*

Die Entzündungs-, Infekt- und Tumoranämie (ACD) ist die häufigste Form der Altersanämie. Sie kann sich als mikro- oder normozytäre Anämie präsentieren. Die Pathogenese beruht auf einer verminderten Eisenaufnahme aus dem Duodenum und einer funktionellen Störung der Eisenverteilung. Proinflammatorische Zytokine bewirken eine verstärkte Eisenaufnahme und -speicherung im retikuloendothelialen System, eine unzureichende Erythropoetinproduktion und ein ungenügendes Ansprechen der Erythropoese auf Erythropoetine. Die ACD findet sich im klinischen Alltag im Rahmen von Autoimmunerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis, im Zuge von Infekten, bei soliden und hämatologischen Tumoren sowie der chronischen Niereninsuffizienz [14].

Die Therapie der ACD besteht

- primär in der Behandlung der Grunderkrankung, wobei im Gegensatz zum Infekt die kausale Behandlung in der Mehrzahl der oben genannten Grunderkrankungen häufig nicht möglich ist,
- in der Substitution eines möglichen zusätzlichen B<sub>12</sub>-, Folsäure- oder Eisenmangels. Ein Eisenmangel besteht beispielsweise häufig bei der Colitis ulcerosa oder bei Magen-Darm-Tumoren mit intestinalem Blutverlust,
- in der Gabe von Erythrozytenkonzentraten bei ausgeprägter Anämie und/oder bei klinischen Symptomen wie Koronarinsuffizienz und wenn eine prompte Besserung der Anämie notwendig ist. Die Wirkung ist nur kurzfristig und es bestehen ein Infektions- und Unverträglichkeitsrisiko sowie bei häufiger Anwendung die Gefahr der sekundären Eisenüberladung.
- In der Therapie der länger dauernden ACD werden zunehmend die rekombinanten humanen Erythropoetine (rhEPO) Erythropoetin alpha, Erythropoetin beta oder Darbepoetin alpha eingesetzt. Deren Vorteil liegt in der ambulanten Durchführbarkeit und dem fehlenden Infektionsrisiko. Nachteilig sind der hohe Preis der rhEPO und ein möglicher Blutdruckanstieg. Gute Evidenzen und Evidenz basierte Richtlinien liegen derzeit lediglich

für die ACD im Rahmen der Niereninsuffizienz [9] und die Tumor- oder Chemotherapie induzierte Anämie vor [6, 8, 10]. Eine rhEPO-Therapie sollte deshalb in Anlehnung an die Richtlinien der Fachgesellschaften oder im Rahmen einer klinischen Studie erfolgen. Die Mehrzahl der Richtlinien geben einen Hämoglobinwert um 120 g/l als Zielbereich für ältere AnämiepatientInnen vor. Konzeptionell könnte auch die Gabe von rhEPO in Kombination mit Eisensubstitution eine Überwindung des funktionellen Eisenmangels bei der ACD bewirken.

## **FAZIT**

Die Altersanämie ist nicht als physiologisch und nicht als schicksalhaft anzusehen. Eine Grunderkrankung als Ursache der Anämie sollte ausgeschlossen werden. Bei einem relevanten Anteil der PatientInnen ist eine Abklärung mit einfachen Methoden möglich und eine wirksame Therapie, etwa beim Eisen- oder B<sub>12</sub>-Mangel, durchführbar. Die Diskussion um den anzustrebenden Hämoglobinwert bei geriatrischen PatientInnen ist im Gange. Die Mehrzahl der Autoren und Richtlinien sehen einen Wert um 120 g/l als Zielbereich an. Die ACD im Alter reflektiert die erhöhte Vulnerabilität der Hämatopoese vor dem Hintergrund eines hyperinflammatorischen Zustandsbildes. Das Verständnis der Pathogenese der ACD wird den Weg zu neuen Therapieoptionen öffnen.

## **Acknowledgement**

*Unterstützt durch den Tiroler Verein zur Förderung der Krebsforschung an der Universitätsklinik Innsbruck und den Tiroler Wissenschaftsfond.*

## **References**

1. Andres E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, Noblet-Dick M, Maloisel F, Schlienger JL, Blickle JF. Vitamin B<sub>12</sub> (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ*. 2004 Aug 3; 171 (3): 251-9
2. Ania BJ, Suman VJ, Fairbanks VF, Rademacher DM, Melton LJ 3rd. Incidence of anemia in older people: an epidemiologic study in a well defined population. *J Am Geriatr Soc*. 1997 Jul; 45 (7): 825-31.
3. Balducci L. Anemia, cancer, and aging. *Cancer Control*. 2003 Nov-Dec; 10 (6): 478-86.
4. Balducci L. Epidemiology of anemia in the elderly: information on diagnostic evaluation. *J Am Geriatr Soc*. 2003 Mar; 51 (3 Suppl): S2-9.
5. Beghe C, Wilson A, Ershler WB. Prevalence and outcomes of anemia in geriatrics: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004 Apr 5; 116 Suppl 7A: 3S-10S.
6. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, et al. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2201.
7. Chaves PH, Xue QL, Guralnik JM, Ferrucci L, Volpato S, Fried LP. What constitutes normal hemoglobin concentration in community-dwelling disabled older women? *J Am Geriatr Soc*. 2004 Nov; 52(11): 1811-6.

8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Cancer and treatment-related anemia, version 1.2005. Clinical Practice Guidelines in Oncology available at [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.asp)
9. Revised European Best Practice Guidelines for the Management of Anaemia in Patients with Chronic Renal Failure. Available at <http://www.ndt-educational.org/guidelines.asp>
10. Rizzo, JD, Lichtin, AE, Woolf, SH, et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4083.
11. Skjelbakken T, Langbakk B, Dahl IM, Lochen ML; Tromso Study. Haemoglobin and anaemia in a gender perspective: the Tromso Study. *Eur J Haematol*. 2005 May; 74(5): 381-8.
12. Statistik Austria. <http://www.statistik.at/>
13. Thomas L, Thomas C. Anemia in iron deficiency and disorders of iron metabolism. *Dtsch Med Wochenschr*. 2002 Jul 26; 127 (30): 1591-4.
14. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005 Mar 10; 352 (10): 1011-23.
15. Wolters M, Strohle A, Hahn A. Age-associated changes in the metabolism of vitamin B(12) and folic acid: prevalence, aetiopathogenesis and pathophysiological consequences. *Z Gerontol Geriatr*. 2004 Apr; 37 (2): 109-35

FÜR DIE VERFASSER:  
 UNIV.-PROF. DR. REINHARD STAUDER,  
 KLINISCHE ABTEILUNG FÜR HÄMATOLOGIE UND  
 ONKOLOGIE,  
 MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK,  
 ANICHSTR. 35, 6020 INNSBRUCK,  
 ÖSTERREICH.  
 E-MAIL: REINHARD.STAUDER@UIBK.AC.AT

received/eingegangen: 01.06.2005  
 accepted/angenommen 15.06.2005

Kongressbericht / Congress report

## Nitric Oxide – Improving vascular function and preventing vascular damage

E. LANG

Unter diesem Leitthema stand das 3. Internationale Symposium zu Stickstoffmonoxyd, das vom 29.4. bis 1.5.2005 in Berlin von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie veranstaltet wurde.

In der Tat – es hat sich seit dem 24. Kongress der European Society of Cardiology, der im Jahre 2002 ebenfalls in Berlin stattfand, einiges getan. Dies zeigten die neuen Forschungsergebnisse zu NO, die von international ausgewiesenen Wissenschaftlern vorgetragen wurden. Sie sind interessant genug, um im „Euro J Ger“ vorgestellt zu werden, zumal sie auch dem Altersaspekt die notwendige Beachtung schenken. Letzteres übrigens eine neue Beobachtung. So hatte zum ersten Mal seit vielen Jahren die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie ihre Mannheimer Jahrestagung zum Generalthema „Die Herzerkrankungen beim älteren Patienten“ abgehalten. Folgerichtig wies der Tagungspräsident R. Dietz, Berlin, in seiner Einführung auf die Bedeutung der demographischen Entwicklung für die Kardiologie und den Arzt in der Praxis hin. Die Zunahme der kardiovaskulären Erkrankungen in Folge der Altersentwicklung der Bevölkerung in den Industrieländern bedeute eine Herausforderung, die beachtet werden müsse. Aus den Erkenntnissen alter und neuer Mechanismen der Pathophysiologie von Herz-Kreislaufkrankungen seien Schlüsse zu einer erfolgreichen kardiovaskulären Prävention zu ziehen.

### ZUR GESCHICHTE DES NO

Der Nobelpreisträger L. J. Ignarro, Los Angeles, sieht NO als ein Signalmolekül. Seit der Entdeckung des endogenen NO im Jahre 1986 habe die NO-Forschung eine explosive Entwicklung genommen. Die Beobachtung, dass Nitroglycerin und seine vasodilatatorischen Derivate eine Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur durch Freisetzung von NO hervorrufen, habe für die künftige Forschung auf die biologische Bedeutung dieses Moleküls hingewiesen. Sehr bald habe man erkannt, dass Nitroverbindungen und NO in der Lage sind, die Plättchenaggregation unter Vermittlung des zyklischen Guanosinmonophosphats (cGMP) zu inhibieren. Es folgte die Entdeckung, dass NO der Apoptose, dem programmierten Zelltod also, vorbeugen könne. Besonders bedeutsam sei die Erkenntnis gewesen, dass Stickstoffmonoxyd nicht nur eine wichtige regulatorische Rolle in den Blutgefäßen an sich, sondern auch in

deren peripherer nervaler Steuerung spiele, wo NO als Hauptneurotransmitter des nichtadrenergisch-nichtcholinergischen Neurons gilt, das verschiedene Gewebe einschließlich des erektilen Gewebes erreicht. Auf der Basis dieser Eigenschaften von NO könnten neue Pharmaka entwickelt werden, die als Vasodilatoren, Thrombozyten-Aggregationshemmer und antiproliferative Substanzen zur Behandlung der Hochdruckkrankheit, der Arteriosklerose, des Schlaganfalls, der Angina pectoris, der Herzinsuffizienz, der vaskulären Komplikation des Diabetes mellitus, der Magengeschwüre sowie der Impotenz und anderer Gefäßstörungen entwickelt werden. Als exzellentes Beispiel nannte er Sildenafil, das die Behandlung der Impotenz revolutionierte, sowie Nebivolol als einziger Beta-1-Rezeptorblocker mit vasodilatatorischen Eigenschaften, die durch NO vermittelt werden.

### ENDOTHELIALE DYSFUNKTION UND KLINISCHE BEDEUTUNG

Th. F. Lüscher, Zürich, wies darauf hin, dass die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere des Herzinfarktes und des Schlaganfalles, aufgrund bisheriger Forschungsergebnisse eine vernünftiger therapeutische Intervention beim alternden Menschen darstellen würde als die Behandlung im Spätstadium eines Erkrankungsprozesses. Die Atherosklerose entwickle sich über Dekaden und initial an der Innenschicht der Gefäßwand, d.h. am Endothel. Erst später würde die Media der Arterien befallen. In seiner strategischen anatomischen Position zwischen zirkulierendem Blut und der glatten Muskulatur haben die Endothelzellen eine vorrangige Bedeutung. Herz-Kreislauf-Risikofaktoren einschließlich des Risikos Altern führen zu einer zunehmenden Produktion von Sauerstoffradikalen, insbesondere von Superoxid, das mit NO in Interaktion tritt und Peroxynitrat entstehen lässt. Darüber hinaus ändere sich der Gewebeinhalt von antioxidativen Vitaminen mit dem Alter. Es komme zu einem Anstieg von Vitamin E und einer Abnahme von Vitamin C. Im späteren Stadium des atherosklerotischen Prozesses würde die endotheliale NO-Synthase „down“-reguliert, während die Endothelin-Produktion im Gewebe ansteigt. Darüber hinaus würden Entzündungsmediatoren bei Zunahme einströmender Leukozyten, wie Lymphozyten und Monozyten, ausgepresst. Eine pharmakologische Modulation der



Endothelfunktion könne derzeit durch die Anwendung von ACE-Hemmern, Statinen, Kalziumantagonisten und dem Betarezeptorenblocker Nebivolol erreicht werden. Die Wirkung auf die Endothelfunktion kann mittels einer aufwendigen Koronarangiographie oder Flussmessung mittels einer Flusssonde, aber auch indirekt mittels der Ultraschalltechnik oder der Plethysmographie als sogenannte Surrogat-Untersuchung der Zirkulation kontrolliert werden.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hochdruck, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und Rauchen, stimulieren die Produktion von reaktiven oxygenen Spezies (ROS) in der Gefäßwand. Dies führt dazu, dass der oxydative Stress zunimmt und damit die Endothelfunktion abgeschwächt wird. Dies müsse als wichtiger pathophysiologischer Faktor im Fortschreiten der Arterienerkrankung gesehen werden, so *U. Förstermann*, Mainz. Es sei schon seit Jahren bekannt, dass ROS mit NO in Interaktion tritt und diese inaktiviert. Folglich führe vaskulärer oxydativer Stress zu einer Abnahme der NO-Bioverfügbarkeit, zur endothelialen Dysfunktion und einem Anstieg des Risikos einer kardiovaskulären Erkrankung.

Die endotheliale Dysfunktion muss als früher Marker für eine Arteriosklerose angesehen werden. Diese Feststellung traf *J. Redon*, Valencia. Der Risikomarker endotheliale Dysfunktion würde der angiographischen und der durch Ultraschall festgestellten Plaquebildung vorausgehen. Da Hinweise bestünden, dass die endotheliale Dysfunktion am Beginn der Entwicklung einer Atherosklerose stehe, gewinne sie immer mehr die Bedeutung eines wichtigen frühzeitig feststellbaren Risikofaktors. Ihre exakte Messung sei zwar recht aufwendig, doch seien nichtinvasive Untersuchungsmethoden der peripheren Arterien durchaus auch klinisch praktikabel und würden eine gute Korrelation zu den invasiv gemessenen ergeben. Besonders zukunfts-trächtig scheint die Messung des Brachialarteriendurchmessers als Antwort auf eine reaktive Hyperämie zu sein, die mittels Ultraschall bestimmt werden könne. Aufgrund der engen Korrelation zwischen endothelialer Dysfunktion am Unterarm und der endothelialen Dysfunktion der Koronararterien könne die Methode künftig eine große Bedeutung für die Bestimmung der Auswirkung von klassischen Risikofaktoren auf die Endothelfunktion der Herzkranzgefäße gewinnen und mit dazu beitragen, Therapieeffekte zu bewerten.

#### NO IN DER KARDIOVASKULÄREN PRÄVENTION

Die Elastizität der Arterien ist eine wichtige unabhängige Determinante kardiovaskulären Risikos (*I. Wilkinson*, Cambridge). So lässt sich aus der Pulswellengeschwindigkeit der Aorta das Herzkreislaufisiko bei Patienten mit renaler Niereninsuffizienz im Endstadium, bei Hochdruckkranken und

bei älteren gesunden Menschen voraussagen, aber auch bei Diabetikern unabhängig von anderen Risikofaktoren einschließlich des Blutdrucks. In eigenen Untersuchungen konnte *I. Wilkinson* nachweisen, dass sowohl NO als auch Endothelin-1 die arterielle Elastizität in vivo regulieren, und zwar sowohl an animalen als auch menschlichen muskulären Arterien. Interessanterweise konnten sie feststellen, dass die etablierten Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus mit einer endothelialen Dysfunktion assoziiert sind, charakterisiert durch eine reduzierte NO-Bioverfügbarkeit und durch eine gesteigerte Endothelin-Aktivität. Erst vor kurzem konnte seine Arbeitsgruppe nachweisen, dass Glycerintrinitrat, aber auch der neue gefäßerweiternde Betablocker Nebivolol die Arteriensteifheit durch Anstieg der NO-Produktion zu reduzieren vermag. Der Effekt von Nebivolol war dem einer niedrig dosierten Nitratanwendung vergleichbar. Dagegen hatte ein Betablocker ohne NO-induzierten gefäßerweiternden Effekt, nämlich Atenolol, keine entsprechende Wirkung. Dies erklärt, warum Atenolol das Outcome älterer Hypertoniker nicht zu verbessern vermag und bestätigt noch einmal, dass Behandlungsstrategien, die geeignet sind, die endotheliale Funktion zu verbessern oder zu einer Relaxation der glatten Muskulatur großer Gefäße beitragen, zu einer Reduktion der Arteriensteifheit (unabhängig von der Änderung des mittleren Blutdrucks) führen. Sie nützen also letztendlich Patienten mit steifen, wenig dehnbaren Arterien, d.h. insbesondere Hochdruckkranken.

Die durch die Atherosklerose bedingte Schädigung des Endothels führt zur Reduktion der Konzentration oder der Aktivität der vermittelnden endothelialen NO-Synthese. Die Folge ist eine beeinträchtigte Freisetzung von NO (*C. Napoli*, Neapel). Weil damit auch ein Anstieg von freien Radikalen verbunden ist, muss als eines der Ziele für neu zu entwickelnde Medikamente die Wiederherstellung der NO-vermittelnden entscheidenden Funktionswege in arteriosklerotischen Arterien gelten. Solche Strategien beinhalten auch die Anwendung von L-Arginin als Vorläufer von NO, genauso wie von Antioxidantien und NO-Donatoren, aber auch gewebespezifische gentherapeutische Ansätze.

Aus Ergebnissen einer eigenen Studie zu Nebivolol konnten *Hess* und Mitarbeiter, Bern, nachweisen, dass Nebivolol verbunden ist mit einem signifikanten Anstieg der koronaren Flussgeschwindigkeitsreserve und der Koronarreserve insgesamt. Ursächlich hierfür ist eine Reduzierung des Flusses in Ruhe als bekannter Betablockereffekt. Bei Koronarpatienten ändern sich koronare Flussgeschwindigkeitsreserven und koronare Flussreserve durch Nebivolol nicht, und zwar aufgrund eines parallel verlaufenden Ruhe- und Maximalflusses (NO-Effekt). Der Anstieg des Koronarflusses (vermehrte Zufuhr) und die Reduktion des

Puls-Druck-Produktes (verminderter Bedarf) nach der Einnahme von Nebivolol erklärt die exzellenten antiischämischen Eigenschaften bei Koronarpatienten.

Bei Diabetikern hängen viele der Krankheitsfolgen eng mit der diabetischen Nephropathie zusammen (*C. Stehouwer*, Maastricht). Sie ist verbunden mit dem höchsten Risiko der Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung, einer schweren Retinopathie und einer Neuropathie. Es ist anzunehmen, dass die endotheliale Dysfunktion hierbei eine Schlüsselrolle spielt. Dabei ist zu bedenken, dass eine Mikroalbuminurie bei Typ I- und Typ II-Diabetikern nichts Außergewöhnliches ist; aber sie ist vielleicht nicht immer mit einer generalisierten endothelialen Dysfunktion verbunden. Entscheidender ist die Beeinträchtigung verschiedener Aspekte der endothelialen Funktion in verschiedenen Gefäßbetten. Ein Zusammenhang von Mikroalbuminurie und endothelialer Dysfunktion wird auch bei Nichtdiabetikern beobachtet. Tatsächlich geht die endotheliale Dysfunktion der Mikroalbuminurie voraus und kündigt das Einsetzen einer Mikroalbuminurie an. Auch dies unterstreicht die Bedeutung einer Mikroalbuminurie als konsistenter Marker eines steigenden Arteriosklerosierisikos.

Die zwei wichtigsten Ziele einer Therapie sind Quantität und Qualität des Lebens eines Patienten zu verbessern, so *L. van Bortel*, Ghent. In seinem Vortrag zur Lebensqualität und Verträglichkeit von vasodilatierenden antihypertensiven Pharmaka berichtet er über den Einfluss verschiedener antihypertensiver Arzneimittelgruppen auf die Lebensqualität. In einer von ihm durchgeführten Metaanalyse konnte er nachweisen, dass die Ausdauerleistungsfähigkeit unter nicht selektiven Betarezeptorenblockern am meisten eingeschränkt wird (40 %), gefolgt von den Beta-1-selektiven Betablockern (26 %) und am Ende der Skala dem vasodilatativ wirkenden Beta-1-selektiven-Betablocker Nebivolol (6 %). Dazwischen liegen Kalziumantagonisten und ACE-Hemmer mit einer prozentualen Verminderung der Leistungsfähigkeit von 12 bzw. 10 %. In ähnlicher Weise verhielt sich das Wohlbefinden unter den verschiedenen antihypertensiven Pharmaka. Auch hier schnitt Nebivolol äußerst günstig ab, d.h. es wurde – gemessen durch entsprechende Fragebögen – so gut wie keine negative Beeinflussung des wahrgenommenen Wohlbefindens festgestellt. Dies gelte auch für ältere und alte Hypertoniker.

#### NO UND DIE CHRONISCHE HERZINSUFFIZIENZ

Eine bedeutsame Folge der endothelialen Dysfunktion ist die Unfähigkeit der Gefäße, sich in Reaktion auf eine physiologische Stimulation zu erweitern. *A. M. Zeiber*, Frankfurt, und seine Arbeitsgruppe konnten in verschiedenen Studien zeigen, dass die Verminderung der endothel-vermittelten Vasodilatation bei Patienten mit einer

Herzinsuffizienz das Resultat einer reduzierten NO-Verfügbarkeit ist.

#### KURZ- UND LANGZEITANWENDUNGEN DES ANTIOXIDANZES

Vitamin C konnten die Endothel-vermittelte Gefäßerweiterung bei Herzinsuffizienten in Folge der gesteigerten NO-Verfügbarkeit verbessern. Dabei wird vermutet, dass die endotheliale Dysfunktion wenigstens zu einem Teil durch die Anhäufung von Sauerstoffradikalen zu Belastungsintoleranz, zu verminderter Myokardperfusion und zum linksventrikulärem Remodelling bei der Herzinsuffizienz beiträgt. NO könne jenseits des Schutzes gegen eine Arteriosklerose die peripheren Widerstandsgefäße in einem erweiterten Zustand erhalten und unter Bedingungen wie bei der Herzinsuffizienz das sogenannte Afterload reduzieren. In der Tat gibt es Hinweise dafür, dass die verminderte Verfügbarkeit von endothelabhängigem NO bei chronischer Herzinsuffizienz zu einer ungenügenden Vasodilatation beiträgt; dies sowohl im Koronarkreislauf wie auch in der Kreislaupерipherie. Die Wahrscheinlichkeit ist groß, dass eine verminderte endotheliale Bioverfügbarkeit von NO bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit einem Fortschreiten der Erkrankung und gesteigerter Mortalität verbunden ist. Dies würde auch bedeuten, dass Patienten mit Herzinsuffizienz und schwererer endothelialer Dysfunktion eine höhere Hospitalisierungshäufigkeit bei Dekompensation, häufiger Herztransplantationen oder Herztod aufwiesen als solche mit einer relativ gut erhaltenen endothelabhängigen Gefäßerweiterung.

Die Ursache der Leitsymptome der Herzinsuffizienz, Atemnot und Müdigkeit, bei älteren Menschen oder Patienten mit schwerer Hypertonie seien zu 50 % auf eine diastolische Dysfunktion zurückzuführen, so *E. Erdmann*, Köln. Dabei sei die Verminderung der diastolischen Funktionsstörung oft ein Vorbote der systolischen Dysfunktion. Dies gelte für das Fortschreiten der meisten kardialen Erkrankungen. Pathophysiologisch gehe der diastolischen Dysfunktion eine myokardiale Ischämie, eine linksventrikuläre Hypertrophie – entstanden durch hohen Blutdruck oder linksventrikuläre Strömungshinderung – oder eine restriktive Kardiomyopathie voraus. Aber auch der natürlich Alternsprozess führe zu einer linksventrikulären Steifheit des Herzmuskels, die mit einer diastolischen Dysfunktion verbunden ist. Dazu komme gerade bei älteren Menschen die verkürzte linksventrikuläre Füllung bei Vorhofflimmern oder anderen tachykarden Herzrhythmusstörungen. Die Behandlung der diastolischen Herzinsuffizienz sei nach wie vor schwierig, so *Erdmann*. Ansätze seien vor allem in den pathophysiologischen Vorbedingungen zu suchen, d.h. Verbesserung der myokardialen Sauerstoffversorgung,

Behandlung der Hypertonie und Frequenzsenkung, besonders bei bestehender Tachykardie.

Die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz hat sich in den letzten 15 Jahren vor allem durch den Einsatz von ACE-Hemmern, Spironolactonen, Betablockern und Angiotensin-II-Rezeptorenblockern deutlich verbessert. Dies hätten eine Reihe entsprechenden Interventionsstudien eindeutig belegt (*A. Cohen-Solal, Clichy*). Dabei habe jedoch vorwiegend die systolische Herzinsuffizienz im Vordergrund gestanden. Die vorherrschende Form der Herzinsuffizienz bei älteren Menschen sei jedoch die diastolische Funktionsstörung bei normaler Auswurfraction.

Die SENIORS-Studie sei bisher die einzige Studie, die sich der Herzinsuffizienz des älteren Menschen angenommen habe und dabei auch die diastolische Dysfunktion berücksichtige. Die kürzlich veröffentlichten Ergebnisse der Studie hätten gezeigt, dass durch die Behandlung mit dem hochselektiven Betablocker Nebivolol eine signifikante (14 %  $p = 0,039$ ) Reduktion der Gesamtmortalität sowie der Hospitalisation der über 70-jährigen Patienten erreicht werden konnte. Es sei anzunehmen, dass die Reduktion der endothelialen Dysfunktion durch die NO-Vermittlung von Nebivolol einen zusätzlichen Effekt in der Prävention des Fortschreitens einer Herzinsuffizienz bewirke (*A. Parikhomenko, Kiew*).

### Kommentar

Es scheint keine Frage mehr zu sein, dass die endotheliale Dysfunktion den Beginn der Atherosklerose signalisiert und damit als früher Risikofaktor der koronaren Herzerkrankung angesehen werden muss. Die exakte Messung dieses Risikos ist derzeit noch recht aufwendig und bedarf invasiver Techniken. Eine enge Korrelation zwischen der endothelialen Dysfunktion in den Koronararterien und in den Brachialarterien erlaubt jedoch, die indirekte, nicht invasive Messung am Unterarm als Risikomarker anhand der NO-vermittelten Vasodilatation heranzuziehen. Diese Methode scheint insbesondere intraindividuell, d.h. für die Verlaufskontrolle einer endothelverbessernden Therapie geeignet. Nach derzeitigem Erkenntnisstand ist diese mit Nitroglyzinderivaten, ACE-Inhibitoren, Statinen, Kalziumantagonisten und Nebivolol möglich. Die Ergebnisse der SENIORS-Studie sprechen für eine günstige Wirkung von Nebivolol bei der Herzinsuffizienz der über 70-Jährigen, wobei die Herzinsuffizienz aufgrund einer diastolischen Dysfunktion hier ebenfalls berücksichtigt wurde.

PROF. DR. MED. E. LANG  
CARL KORTH INSTITUT,  
RATHSBERGER STR. 10,  
91054 ERLANGEN.

Forum geriatricum

## Betablocker Therapie bei chronischer Herzinsuffizienz im Senium – Die CIBIS-ELD-Studie

M. STOETER, D. KAUP, F. KRACKHARDT, M. STEEG, J. BOKEMEYER, K. J. OSTERZIEL

Kompetenznetz Herzinsuffizienz, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie, Charité Campus Virchow-Klinikum, Berlin

### Zusammenfassung

Während für jüngere Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der Nutzen einer Betablockertherapie auf hohem Evidenzniveau nachgewiesen ist, ist die Datenlage für über 65-jährige Patienten weniger umfassend. Die CIBIS-ELD-Studie untersucht die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Bisoprolol und Carvedilol bei 1200 älteren Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Die individuell höchste verträgliche Dosis der Betablockers wird während einer 12-wöchigen Titrationsphase ermittelt. Die Verbesserungen des klinischen Zustands werden nach 52 Wochen mittels EKG, Echokardiographie, Spirometrie, 6-Minuten-Gehtest, NT-Pro-BNP und Erhebungen zur Lebensqualität bestimmt. Die Studie wird somit erstmals genauen Aufschluss über den Langzeitnutzen von Betablockern hinsichtlich Verträglichkeit, Überlebens- und Hospitalisierungsraten bei herzinsuffizienten Patienten über 65 Jahre erbringen.

### Schlüsselworte

Chronische Herzinsuffizienz – Betablocker – Bisoprolol – Carvedilol – Langzeitnutzen – CIBIS-ELD-Studie

### Summary

*Betablocker therapy in congestive heart failure in old age – The CIBIS-ELD Study:*

Whereas the benefit of betablocker therapy is evident in younger patients with congestive heart failure, the data on betablockers in over 65 year-old patients are less clear. The CIBIS-ELD study investigates the tolerability and efficacy of bisoprolol and carvedilol in 1200 elderly patients with congestive heart failure. The individual maximally tolerated betablocker dose will be determined during a 12-week titration phase. Clinical improvement will be assessed at week 52 by ECG, echocardiography, spirometry, 6-minute walking test, NT-pro-BNP, and a quality-of-life assessment. Thus, this study will for the first time provide exact information on the long-term benefits of betablocker therapy in heart failure patients over the age of 65 with regard to tolerability and survival and hospitalisation rates.

We would like to encourage all interested physicians to participate actively in this study.

Our contact address is:

German Heart Failure Network, Medical Clinic, Cardiology Department, Charité Campus Virchow Clinic, Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin, Tel. +49-30-450-576817/-18, Fax +49-30-450-576962

### Key words

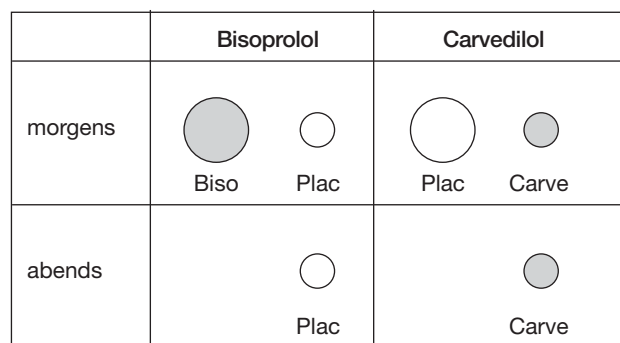
congestive heart failure – betablocker – bisoprolol – carvedilol – long-term benefits – CIBIS-ELD study

Die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz hat sich in den letzten zehn Jahren grundlegend gewandelt. Heute gehören zur Standardtherapie neben den Diuretika die ACE-Hemmer, die Angiotensin- und Aldosteron-Antagonisten und die Betablocker. Es vergingen immerhin rund 20 Jahre seit den grundlegenden Arbeiten von *Waagstein* et al. [11] über mehrere herzinsuffiziente Patienten, die klinisch von einer Betablocker-Therapie profitierten, bis sich ein Paradigmenwechsel über ihren Einsatz bei der Herzinsuffizienz abzeichnete: Weg von der strengen Kontraindikation, und hin zu einer möglichst breiten Anwendung bei den betroffenen Patienten, mithin ein Wechsel zwischen zwei Extremen.

Mittlerweile sind sich die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie [5] und die internationalen Fachgesellschaften European Society of Cardiology [10], American Heart Association [6] u.a. in ihren einschlägigen Richtlinien darüber einig, dass der Einsatz von Betablockern bei Herzinsuffizienz dringend anzuraten ist, allerdings unter den Bedingungen eines sorgsamem Einschleichens und einer individuellen Anpassung der Dosis.

Die gewandelte Auffassung über den therapeutischen Wert der Betablocker wurde durch die Ergebnisse zahlreicher multizentrischer Studien begründet. Den Beginn machte die CIBIS-Studie [1], innerhalb derer über einen Beobachtungszeitraum von fast zwei Jahren ein relatives Mortalitätsrisiko von 0,8 unter Bisoprolol, verglichen mit Placebo, ermittelt wurde. Bei der Subgruppe ohne Myokardinfarkt in der Anamnese war die Risikoreduktion signifikant. Auch ging die Zahl der Patienten mit akuter Dekompensation sowie die mittlere NYHA-Klasse unter Bisoprolol zurück.

Eine Vielzahl weiterer Untersuchungen wurde mit dem primären Ziel durchgeführt, die Gesamtmortalität zu ver-



**Abb. 1: Darstellung des Double-Dummy-Designs: Patienten der Bisoprolol-Gruppe erhalten morgens 1 Tbl. Bisoprolol als Verum und morgens sowie abends ein Placebo, was in seinen pharmazeutischen Charakteristika (u.a. Aussehen, Geschmack und Zerfalleigenschaften) dem Carvedilol entspricht. Die Carvedilol-Gruppe erhält morgens und abends jeweils eine Tablette Carvedilol als Verum und morgens eine Tablette eines dem Bisoprolol entsprechenden Placebos.**

mindern. In diesem Zusammenhang zu erwähnen sind die Studien CIBIS II [2] mit Bisoprolol vs. Placebo, MERIT-HF Study [4] mit Metoprolol vs. Placebo, die Carvedilol Heart Failure Study [8] sowie die COPERNICUS-Studie [9] mit Carvedilol. Aus den Studienergebnissen, die regelmäßig eine Zunahme der Überlebenszeit unter Therapie mit Betablockern zeigten, resultierte für die drei genannten Betablocker die Zulassung für die Indikation chronische systolische Herzinsuffizienz.

*Cleland* et al. [3] untersuchten die Verordnungshäufigkeit der zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz indizierten und empfohlenen Wirkstoffe in der medizinischen Primärversorgung. Dabei wurden ACE-Hemmer (bzw. Angiotensin-Rezeptorantagonisten) mit einer Häufigkeit von 48 % (Schweden) und 76 % (Ungarn) aller betroffenen Patienten (Deutschland: 61 %) verordnet. Betablocker erhielten zwischen 19 % (Spanien) und 56 % (Ungarn) der Patienten (Deutschland: 36 %). Am regelmäßigsten wurden Diuretika verordnet, nämlich mit einer Frequenz zwischen 57 % (Polen) und 77 % (Schweden), in Deutschland bei 68 %. Bemerkenswert war jedoch, dass die Verordnungsfrequenz der eigentlich empfohlenen Kombination aus Betablocker und ACE-Hemmer lediglich zwischen 3 % (Türkei) und 42 % (Ungarn) sowie in Deutschland bei 21 % lag.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter ≥ 65 Jahre	Akute bzw. dekompensierte Herzinsuffizienz chronische, stabile Herzinsuffizienz,
NYHA II-IV, EF < 40 %	Schock, Lungenembolie, obstruktive oder restriktive Kardiomyopathie
Basistherapie: ACE-Hemmer (oder ARB oder Vasodilatator) plus Diuretikum	Schwere Lungenfunktionsstörungen, Asthma bronchiale
schriftliche Einwilligung	unkontrollierte Hypertonie, entzündliche Herzerkrankung, vor/nach Herztransplantation
	Kontraindikation gegen β-Blocker
	unerlaubte Begleitmedikation: u.a. Betablocker, Inotropika, Antiarrhythmika

**Tab. 1: Übersicht der hauptsächlichen Ein- und Ausschlusskriterien der CIBIS-ELD-Studie.**

ZIELSETZUNG DER STUDIE

Eine der wesentlichen Limitationen auch größerer Studien liegt darin, dass größtenteils Patienten jüngerer Lebensalters eingeschlossen wurden [7]. Dies gilt für die bereits genannten Betablocker-Studien, für die Studies of Left Ventricular Disfunction (SOLVD) und viele andere mehr, bei denen das Durchschnittsalter bei ca. 60 Jahren lag.

Die hier vorgestellte CIBIS-ELD-Studie soll daher die Frage beantworten, ob die Übertragbarkeit der Ergebnisse der erwähnten großen Betablocker-Studien auch auf ältere Patienten gegeben ist. Die niedrige Verordnungsrates von Betablockern bei älteren herzinsuffizienten Patienten könnte

- die Verträglichkeit,
- damit einhergehend die maximal erreichbare Dosisstufe und
- auf diesem Wege mittelbar die Compliance betreffen.

Darüber hinaus ist von Interesse, ob und in wie weit sich Differenzen in klinischen Endpunkten wie z.B. Klinikeinweisungen zwischen Bisoprolol und Carvedilol abzeichnen.

In der kürzlich veröffentlichten SENIORS-Studie wurde in einem vergleichbaren Ansatz bereits Nebivolol im Vergleich zu Placebo untersucht. Dabei wurde eine 14%ige und damit signifikante Reduktion von Gesamtmortalität und der Zahl der Krankenhauseinweisungen auch für über 70-jährige Patienten nachgewiesen. In der vorliegenden CIBIS-ELD-Studie wird der Vergleich zwischen zwei Betablockern gewählt, die sich sowohl hinsichtlich ihrer Kardioselektivität (Bisoprolol ist hochselektiv, Carvedilol unselektiv) sowie hinsichtlich ihrer pharmakokinetischen Eigenschaften (Eliminationshalbwertszeit von Bisoprolol: ca. 18 h, von Carvedilol: ca. 4,5 Std.) deutlich unterscheiden.

PATIENTEN UND METHODEN

1200 Patienten mit Herzinsuffizienz in den NYHA-Klassen II bis IV mit einem Mindestalter von 65 Jahren sollen in die Studie aufgenommen werden. Eine Übersicht der wichtigsten Ein- und Ausschlusskriterien ist in *Tabelle 1* aufgeführt. Auf Grund der hohen Patientenzahl ist das Studienprojekt multizentrisch (geschätzt ca. 60 Zentren bzw. niedergelassene Ärzte) mit einer Rekrutierungsdauer von 24 Monaten organisiert.

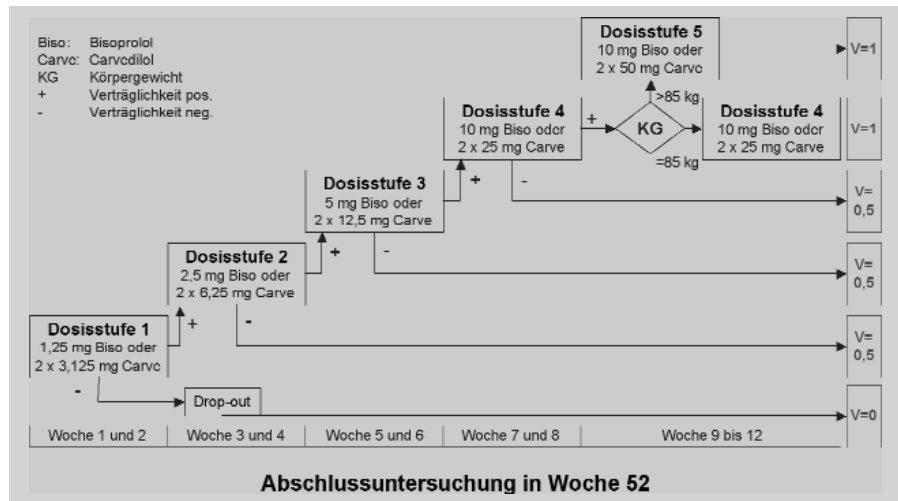


Abb. 2: Dosierungs- und Ablaufschema der CIBIS-ELD-Studie. Es erfolgt eine Dosisverdopplung in zweiwöchigen Abständen, bis entweder die Zieldosis (10 mg/die Bisoprolol bzw. je nach Körpergewicht 2 x 25 mg/die oder 2 x 50 mg/die Carvedilol) erreicht ist, oder das individuelle Limit der Verträglichkeit erreicht ist. V = Verträglichkeitsindex, Details dazu siehe Text.

Es handelt sich um eine klinische Prüfung der Phase IV, also um eine Untersuchung innerhalb der arzneimittelrechtlich zugelassenen Indikation von Bisoprolol und Carvedilol. Die Studie wird randomisiert, doppelblind im so genannten Double-Dummy-Design (*Abb. 1*) durchgeführt. Letzteres ist notwendig, da die zugelassenen pharmazeutischen Formulierungen beider Arzneimittel in ihrem Originalzustand verwendet werden müssen und somit jeder der beiden Betablocker wechselseitig in beiden Behandlungsgruppen durch ein passendes Placebo substituiert werden muss, um die Verblindung aufrecht zu erhalten.

Die Studie umfasst einer 12-wöchige Titrationsphase, während der, doppelblind entsprechend der Randomisierung, die Dosis des jeweiligen Betablockers in zweiwöchigen Abständen gesteigert oder, bei Unverträglichkeit, wieder reduziert wird (*Abb. 2*). Es erfolgt nach weiterer 40-wöchiger offener Betablockertherapie in der individuell optimierten Dosisstufe eine Abschlussuntersuchung zur Ermittlung der Häufigkeit klinischer Ereignisse (sekundäre Endpunkte).

Der primäre Endpunkt der CIBIS-ELD-Studie ist ein Verträglichkeitsindex (V), der widerspiegelt, ob der jeweilige Betablocker während der Titrationsphase überhaupt nicht vertragen wurde (V = 0), in einer submaximalen Dosis (V = 0,5) oder der maximalen Dosis (V = 1) vertragen wurde. Die jeweilige Maximaldosis („Zieldosis“) liegt, entsprechend den jeweiligen Arzneimittelzulassungen lt. Fachinformationen, für Bisoprolol bei 10 mg/d und im Falle des Carvedilols bei 2 x 25 mg/d (Patienten bis 85 kg Körpergewicht) bzw. bei 2 x 50 mg/d (Pat. mit einem Körpergewicht von mehr als 85 kg).

Im Rahmen der körperlichen Untersuchung werden zu Beginn und Ende der doppelblinden Titrationsphase neben der NYHA-Klasse die Herzfrequenz und der Blutdruck im Sitzen bestimmt. Ergänzend werden ein 12-Kanal-Standard-EKG in Ruhe, eine Echokardiographie zur Bestimmung der Wandstärken (Hinterwand, Septum) sowie der LV-Diameter jeweils systolisch und diastolisch, eine Spirometrie und ein 6-Minuten-Gehtest durchgeführt. Routine-Laboruntersuchungen einschließlich NT-Pro-BNP und Fragebogen zur Lebensqualität vervollständigen das Untersuchungsprogramm. Eine interessante Substudie widmet sich der genetischen Charakterisierung des CYP 2D6-Polymorphismus, der bei dem Metabolismus von einigen Betablockern eine wichtige Rolle spielt.

Der 6-Minuten-Gehtest, der einer Abschätzung der Belastbarkeit dienen soll, ist in jüngster Vergangenheit unter dem Aspekt seiner Aussagekraft kritisch beleuchtet worden. Um seine Qualität zu verbessern und Messungsgenauigkeiten von vornherein im Rahmen des Möglichen zu eliminieren, wird er in dieser Studie grundsätzlich mit geeichten Streckenmessgeräten, so genannten Rolltachs, durchgeführt. Überdies wird in einem kleinen Teil der Studienpopulation zum Vergleich zusätzlich eine Ergometrie (20 W + 10 W/min. über max. 6 min.) vorgenommen.

Die Abschlussuntersuchung nach 52 Wochen dient vorrangig der Ermittlung der Überlebenszeit und der Zahl und Dauer der stationären Aufenthalte aufgrund der Herzinsuffizienz sowie der Lebensqualität.

Die Studie wird von dem Kompetenznetz Herzinsuffizienz ([www.knhi.de](http://www.knhi.de)) durchgeführt. Das Kompetenznetz Herzinsuffizienz wird mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung gefördert und führt zahlreiche weitere Studien auf dem Gebiet der Herzinsuffizienz deutschlandweit durch.

#### Bitte um Teilnahme

Wir möchten alle interessierte Ärzte auffordern, sich an der Studie aktiv zu beteiligen. Die Kontaktadresse ist: Kompetenznetz Herzinsuffizienz, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie, Charité Campus Virchow-Klinikum, Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin, Tel. +49-(0)30-450-576817/-18, Fax +49-(0)30-450-576962.

#### Literatur

1. CIBIS Investigators and Committees (1994): A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation*. 90: 1765-1773.
2. CIBIS-II Investigators and Committees (1999): The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 353: 9-13
3. Cleland JG, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. (2002): Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey. *Lancet*. 360: 1631-1639.
4. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. (2000): Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA*. 283: 1295-1302.
5. Hoppe UC, Erdmann E (2001): Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung. Bearbeitet im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiologie in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft *Z Kardiol*. 90: 218-237.
6. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. (2001): ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 104: 2996-3007.
7. Olsson LG, Swedberg K, Clark AL, et al. (2005): Six minute corridor walk test as an outcome measure for the assessment of treatment in randomized, blinded intervention trials of chronic heart failure: a systematic review. *Eur Heart J*. 26: 778-793.
8. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. (1996): The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 334: 1349-1355
9. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. (2002): Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 106: 2194-2199.
10. Remme WJ, Swedberg K; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology (2001): Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*. 22: 1527-60 and 2217-2218.
11. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E, et al. (1975): Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J*. 37: 1022-1036.

#### FÜR DIE VERFASSER:

PROF. DR. KARL JOSEF OSTERZIEL,  
UNIVERSITÄTSKLINIKUM CHARITÉ,  
DPT. OF CARDIOLOGY CAMPUS BUCH AND  
CAMPUS VIRCHOW-KLINIKUM,  
FRANZ-VOLHARD-KLINIK AM MAX-DELBRÜCK-CENTRUM  
FÜR MOLEKULARE MEDIZIN,  
WILTBERGSTRASSE 50, HAUS 129,  
13125 BERLIN,  
GERMANY.  
E-MAIL: OSTERZIEL@FVK-BERLIN.DE

received/eingegangen: 20.05.2005  
accepted/angenommen 31.05.2005

Forum geriatricum

## Pro Aging statt Anti-Aging – was ist da anders?

E. LANG, K. G. GASSMANN

Seit gut einem Jahrzehnt ist Anti-Aging auch in Deutschland in aller Munde. Der Begriff ist zu einem Allerweltswort geworden. Dabei ist unverkennbar, dass in letzter Zeit zunehmend Unsicherheit ob der Sinnhaftigkeit des Begriffes entstanden ist. Ein beredtes Zeugnis dafür sind die vielfältigen Begriffe, die man anstelle von Anti-Aging verwendet: Active Aging, Better Aging, Well Aging und neuerdings Happy Aging, um nur einige zu nennen. Allen gemeinsam ist die englische Formulierung. Man will zwar kein Anti-Aging, aber dennoch auf dieser Welle mitschwimmen. Wir haben in den 90-er Jahren Pro Aging vorgeschlagen; ebenfalls ein englischer Begriff, aber in der Absicht mit dem „Pro“ eine bewusste Kontraposition zu Anti-Aging zum Ausdruck zu bringen, hinter dem sich neben durchaus akzeptablen Ansätzen vieles verbirgt, was – zumindest aus Sicht des Arztes – nicht hingenommen werden kann.

### Was ist an der Bezeichnung Anti-Aging zu beanstanden?

Auch wenn sich Anti-Aging in seriöser Weise – dies gibt es durchaus auch – in Kenntnis der Grundlagen des Alterns um eine effektive Geroprophylaxe bemühen würde, ist der Begriff an sich falsch.

In der biologischen Gerontologie beginnt Altern bereits mit der Konzeption, spätestens aber mit der Geburt. Aus dieser Sicht würde man mit Anti-Aging auch verhindern wollen, dass ein Kind, ein junger Mensch, älter wird, um das Maximum seiner Leistungsfähigkeit, seiner körperlich-geistigen Vitalität zu erreichen. Wenn nun eingewandt wird, dass man Altern so nie verstanden haben will, muss man ein weiteres Argument dagegen halten: Altern ist mehrdimensional. Es betrifft Körper, Geist und Seele in seinem sozialen Umfeld. Das bedeutet, dass sich der Begriff Anti-Aging auch gegen eine alternde Gesellschaft wendet; ein Umstand, der in der derzeitigen Diskussion um die Bewältigung der mit der demographischen Entwicklung verbundenen Problemen von Übel ist. Es sollte auch von der Anti-Aging-Medizin zur Kenntnis genommen werden, dass es bisher kein Wundermittel gibt, das den natürlichen Alternsprozess mildern oder gar verzögern könnte. Dieses wird es auch nicht geben können, solange die Mechanismen des Alterns noch nicht endgültig aufgedeckt sind. Theorien gibt es viele, einige Ansätze sind durchaus nachvollziehbar, aber keine einzige kann alle Phänomene des Alterns erklären. Ein weiteres Faktum ist die Tatsache, dass sich weder Mediziner noch Ärzte – diese Unterscheidung

haben wir schon immer bevorzugt – einer mächtigen Anti-Aging Industrie widersetzen können, die mit hohem Werbeaufwand alles verspricht, jedoch nur wenig erfüllen kann. Und letztendlich ist der Begriff Anti-Aging schon sprachlich negativ besetzt und trägt darüber hinaus mit dazu bei, das positive Bild vom alternden Menschen, wie es vor allem von der Gerontopsychologie propagiert wird, zu unterminieren. Schließlich bedeutet Altern an sich nicht nur Abbau. Vor allem *U. Lehr* und ihre Schule haben sehr dazu beigetragen, die positiven Aspekte des Alterns zu bewerten und zusammenzutragen; dabei berücksichtigend, dass es zu den Grundtatsachen der Gerontologie und vor allem der Geriatrie gehört, dass Krankheiten mit zunehmendem Alter häufiger werden und häufiger auch zeitgleich den natürlichen Alternsprozess belasten.

### Was sind nun die Unterschiede zwischen Pro Aging und Anti-Aging?

Eine wesentliche Voraussetzung für Pro Aging ist die Tatsache, dass der Alternsprozess bisher nicht umkehrbar ist – leider! Das heißt aber noch lange nicht, dass Altern als chronische Krankheit zu betrachten sei. Unabhängig von den Alternsvorgängen auf molekularer und zellulärer Ebene bedeutet Altern nichts anderes als ein Abnehmen der Anpassungsfähigkeit des Organismus, wodurch auch immer. Mit anderen Worten, die verschiedenen Organe und Organsysteme können sich mit zunehmendem Alter nur noch weniger gut an Veränderungen und ungewöhnliche Anforderungen des Alltags anpassen. Verantwortlich hierfür ist zum einen die mit zunehmendem Alter verminderte gesteuerte Eiweißsynthese in den Ribosomen, was mit dazu beiträgt, dass die Struktureiweiße eine Abnahme erfahren und damit nahezu alle Parenchymorgane hypotrophieren und atrophieren. Die Folge ist eine Verminderung deren Leistungskapazität und -reserve. Die verminderte Eiweißsynthese betrifft aber auch die Funktionseweiße und damit die ausreichende Bereitstellung von Enzymen. Ganz abgesehen davon, dass es mit der Atrophie der Hormonorgane zu einer Verminderung der Hormonproduktion kommt, so dass Hormone im Hinblick auf die Adaptationsfähigkeit nur noch in beschränktem Umfang verfügbar sind und oft nur noch in einer verminderten Geschwindigkeit – unter anderem auch durch die verzögerte Informationsweitergabe – bereitgestellt werden können. Folge ist die Beeinträchtigung der Funktionen der verschiedenen



**Lebens- und altersbegleitende Prävention – Das Gesundheitsprofil**

<p><b>Erhebung des allgemeinen Gesundheitsstatus</b></p> <p>Ausschluss von Krankheiten und Störungen der Gesundheit</p>	<p><b>Risikoanalyse</b></p> <p>Fahndung nach allgemeinen und spezifischen Gesundheitsrisiken</p>	<p><b>Bestimmung des funktionalen Alters</b></p> <p>Feststellung der Abweichung von Funktionsmessgrößen verschiedener Organe und Organsysteme von der Altersnorm</p>	<p><b>Prüfung der Anpassungsfähigkeit</b></p> <p>Untersuchung der Reaktion verschiedener Organfunktionen auf Belastungen</p>	<p><b>Leistungsmessung</b></p> <p>Feststellung der maximalen körperlichen und mentalen Leistungsfähigkeit</p>
---	--	--	--	---

Regelkreise. Das bedeutet keineswegs, dass sich der alternde Mensch mit allen Begleiterscheinungen, die das Altern mit sich bringt, widerstandslos abfinden muss. Im Gegenteil, wir haben eine Vielzahl von Möglichkeiten und Anpassungshilfen, unsere Leistungsfähigkeit lange zu erhalten, ja sogar zu optimieren. Wir haben es in der Hand, Gesundheitsrisiken und Erkrankungen, wie sie den natürlichen Alternsvorgang häufig begleiten, wirkungsvoll zu begegnen. Nicht Anti-Aging sondern altersbejahendes Pro Aging ist daher das Gebot der Stunde.

Pro Aging steht für gesundes Altern und ist so auch die Antwort auf einen nicht mehr zu übersehenden Jugendwahn, nach Jugendlichkeit, die Anti-Aging in der landläufigen Bedeutung allzu gerne verspricht. Pro Aging dagegen zielt darauf ab, dass die Menschen alt werden und dass sie möglichst gesund altern. Da ist es wichtig, rechtzeitig die Voraussetzungen dafür zu schaffen. Eine positive Einstellung zum eigenen Altern ist ein erster Schritt in dieser Richtung. Pro Aging hat – wie bereits erwähnt – neben Körper, Geist und Seele auch das soziale Umfeld des Menschen im Blick, während Anti-Aging oft genug weitgehend auf eine Steigerung allein der körperlichen Leistungsfähigkeit und eine Optimierung des äußeren Erscheinungsbildes fixiert ist. Wenn Pro Aging mit dem Wunsch verbunden ist, den alternden Menschen möglichst lange gesund zu erhalten, schließt dies Menschen mit chronischen Erkrankungen ganz ausdrücklich mit ein, weil es nicht so sehr darauf ankommt, welche latenten und manifesten Erkrankungen den Alternsprozess begleiten, sondern wie der Mensch mit den Unzulänglichkeiten, wie sie begleitenden Erkrankungen mit sich bringen können, zurecht kommt, wie er sich mit ihnen arrangiert und sich der geänderten Situation anzupassen verstanden hat. Es kommt also auf relative Gesundheit an. Dies hat die Bonner Langzeitstudie sehr überzeugend nachweisen können.

Wir verstehen unter Pro Aging eine lebensbegleitende Prävention, die idealerweise so früh wie nur irgend möglich beginnen sollte, zumal das biologisch-psychologische Leistungsoptimum unserer körperlich-geistigen Funktionen bereits mit dem 25. bis 30. Lebensjahr erreicht ist. Andererseits ist es nie zu spät, mit Prävention – meist dann nicht mehr als Primärprävention – zu beginnen, um die klinische Manife-

station einer zunächst noch latenten Erkrankung zu verhindern oder Komplikationen einer bereits manifesten Erkrankung zu vermeiden. Dabei orientiert sich die Intervention an einem modernen, wissenschaftlich erhärteten Präventionskonzept, das sich vor allem in der Herz-Kreislaufprävention als wirksam und sinnvoll erwiesen hat. Wenn auch in der klinischen Medizin über Evidenzbasierung noch sehr widersprüchlich diskutiert wird, sollten Maßnahmen der Prävention auf der Basis von Interventionsstudien erwiesen sein. Maßnahmen zur lebensbegleitenden Primärprävention sind auf lange Zeit angelegt. Patient und Arzt benötigen langen Atem, um Präventionserfolge nachweisen zu können. Die Evidenzbasierung ist also bei prophylaktischen Maßnahmen im Sinne einer Primär-, Sekundär- oder Tertiärprävention unabdingbar notwendig. Damit erteilt Pro Aging einer Medizin zwischen Wunsch und Wirklichkeit eine klare Absage.

**Pro Aging – die Inhalte**

Pro Aging steht – wie bereits erwähnt – für gesundes Altern, „pro healthy aging“ also. Über den Begriff Gesundheit lässt sich genüsslich streiten. Die alleinige Umschreibung des Begriffs im Sinne von „Abwesenheit von Krankheit und Gebrechen“, aber auch die Definition der WHO als „Zustand vollständigen körperlichen, geistigen und psychosozialen Wohlbefindens“ sind Extrempositionen. Sie können für die ärztliche Arbeit nicht gelten. Das eine ist zuviel, das andere zu wenig. Irgendwo dazwischen muss Gesundheit liegen, wie sie hier gemeint ist und wie sie sich auch in Umfragen bestätigt. Immer wieder hat sich gezeigt, dass die Frage „Fühlen Sie sich gesund?“ auch dann oft mit „ja“ beantwortet wird, wenn der Arzt eine Reihe von auffälligen Labormesswerten oder gar Störungen der Gesundheit aufgedeckt hat.

Wenn hier Gesundheit mittels eines Gesundheitsprofils (vgl. Abb.) charakterisiert und vielleicht auch definiert wird, dann sind sich die Autoren bewusst, damit nicht den Stein der Weisen zu verteidigen, über den bereits andere gestolpert sind; doch mag es eine Hilfestellung, eine Handlungsanweisung für den Arzt in Klinik und Praxis sein, die einerseits den mehrdimensionalen Ansatz des Alterns sieht und andererseits die kaum noch verfügbaren Ressourcen ärztlichen Handelns berücksichtigt. Das Risikoprofil bezieht sich auf die Erhe-

bung des Gesundheitszustandes im engeren Sinne, auf Risikoanalyse, auf die Feststellung der altersbezogenen Organfunktion, auf die Prüfung deren Anpassungsfähigkeit auf normale Belastungen und schließlich die Feststellung der maximalen körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit.

Die Beantwortung der Frage, inwieweit bereits Störungen der Gesundheit oder Krankheiten vorliegen, die den Alternsprozess belasten, ist Aufgabe des Arztes vor den Toren der Klinik, meist des Hausarztes. Er kennt Familie und Umgebung des Patienten, in der dieser lebt und aufgewachsen ist. In diesem Kontext wird es dem Arzt mit Hilfe einer subtilen Anamnese gelingen, sich eventuellen Gesundheitsstörungen derart zu nähern, dass er nach einer allgemeinen körperlichen Untersuchung, ergänzt durch wichtige hämatologische und biochemische Laborbefunde, einen Verdacht äußern kann, der sich durch eine ergänzende Diagnostik ggf. beim Facharzt erhärten oder entkräften lässt.

Bei der Fahndung nach allgemeinen und spezifischen Risiken stehen verständlicherweise die klassischen Herz-Kreislauf-Risikofaktoren im Vordergrund, aber auch andere Risiken und Risikokonstellationen, die den Alternsprozess gefährden, dürfen nicht unberücksichtigt bleiben (z.B. Alkoholkonsum, Schadstoffbelastung am Arbeitsplatz, Sonnenexposition, Hormonersatztherapie u.ä.). Erhebungen des allgemeinen Gesundheitszustandes tragen zusammen mit einer subtilen Risikoanalyse mit dazu bei, latente Erkrankungen, die in einem präklinischen Stadium noch symptomlos verlaufen, frühzeitig, zumindest aber rechtzeitig, zu erkennen, so dass sie einer adäquaten Intervention (Sekundärprävention nach WHO) zugänglich sind.

Ausgehend von der Tatsache, dass die Leistungsfähigkeit eines Organs oder Organsystems unseres Körpers zum einen von dessen Gesundheitszustand abhängt, zum anderen aber auch von den Alternsvorgängen, denen es unterliegt, unterworfen ist, und unter der Voraussetzung, dass Krankheiten oder Risiken von Krankheitswert (z.B. Hypertonie) ausgeschlossen werden konnten, nimmt die Leistungsfähigkeit eines Organs einen bestimmten Alternsgang, der das sogenannte funktionale Alter (früher auch biologisches Alter) erkennen lässt. Aus dem Vergleich geeigneter, für ein Organ charakteristischer Kenngrößen mit der Altersnorm lassen sich Defizite erkennen, die einer gezielten Intervention bedürfen. Als Messgrößen, die zur Bestimmung des funktionalen Alters besonders geeignet sind, haben sich vor allem solche bewährt, die ab etwa dem 30. Lebensjahr einen weitgehend linearen Verlauf nehmen und unter physiologischen Bedingungen eng mit dem Alter korrelieren. Für eine größere Anzahl derartiger Parameter wurden Messmethoden entwickelt, die sich für die elektronische Auswertung besonders eignen und den Zeitaufwand für die Untersuchung erheblich zu reduzieren vermögen. Bei kritischer Beurteilung können sie recht hilfreich sein; vor allem wenn die Daten für den Pa-

**Körperliche Aspekte**

- Bewegung, körperliche Aktivität, Spiel und Sport
- Gesunde Ernährung – Sind Nahrungsergänzungsmittel notwendig?
- Zwischen Genuß und Sucht – Behutsamer Umgang mit Genußmitteln
- Vorsorgeuntersuchungen – Krebsvorsorge kann Schlimmeres verhüten
- Vorbeugung von Infektionskrankheiten
- Informationen über Wirkungen und Nebenwirkungen von OTC-Präparaten und Nahrungsergänzungsmitteln sowie „Hormonersatztherapie“

**Psychische und psychosoziale Aspekte**

- Geistige Aktivierung – welche Möglichkeiten gibt es? Für wen ist was geeignet?
- Pflege sozialer Kontakte
- Aktive Stressbewältigung
- Bewertung von Erholung, Entspannung und Wellness
- Schlafstörungen
- Sexualität ist keine Frage des Alters
- Alterns- und lebensbegleitendes Wohnen
- Psychotherapie – Manchmal ist sie notwendig.

**Tab. 1: Inhalte eines altersbegleitenden Präventionskonzepts (Primärprävention).**

tienten so dargestellt werden, dass er den Bezug zur Norm klar erkennen und den Verlauf bei einer Kontrolluntersuchung unschwer nachvollziehen kann. Wir verwenden hierzu den im Institut entwickelten „Pro Aging Stern“.

Wenn Altern Abnahme der Anpassungsfähigkeit bedeutet, so muss interessieren, wie sich bestimmte Kenngrößen unseres Organismus an bestimmte Belastungen anpassen können. Wir verwenden hierzu den ergometrischen Belastungstest und beurteilen das Verhalten der Herzfrequenz, des systolischen und diastolischen Blutdrucks unter submaximalen Belastungsbedingungen, den Orthostasetest nach *Schellong* zur Prüfung, wie sich die verschiedenen Messgrößen beim Aufrichten aus der Horizontalen verhalten, sowie den Glukosetoleranztest zur Untersuchung der Blutzuckerregulation nach oraler Glukosebelastung. Die Reaktionszeit auf optische und akustische Signale, zum Beispiel mittels des Wiener Determinationsgeräts, erlaubt schließlich die Beurteilung der Reaktions- und Konzentrationsfähigkeit.

Hat der Proband oder Patient alle Stufen des Gesundheitsprofils erfolgreich überstanden, und besteht der Wunsch nach einer leistungsorientierten sportlichen Betätigung, was in der sportärztlichen Praxis immer häufiger zu beurteilen ist, wird das Leistungsprofil mit einer Leistungsmessung unter maximaler körperlicher Belastung abgeschlossen.



Buchbesprechung / Book review

## Die Kultur des Alterns – von der Antike bis zur Gegenwart

Elisabeth Herrmann-Otto (Hrsg.),  
G. Wöhrle, R. Hardt (Mitarbeit)  
St. Ingbert, 2004  
Röhrig Universitätsverlag GmbH,  
ISBN 3861103729  
EUR 24,--

Der vorliegende Band fasst elf Beiträge zusammen, die anlässlich eines Symposiums an der Universität Trier im Oktober 2003 gehalten wurden. Vorgetragen haben Dozenten der Universität, Historiker, Philologen, Soziologen, Psychologen, Ärzte, ein Theologe, ein Wirtschaftswissenschaftler und ein Sinologe. Bereits der Blick auf die Vielseitigkeit der Fachgebiete weckt die Neugier des Lesers und verspricht heterogene Beiträge aus unterschiedlichem Blickwinkel.

Der erste Teil der Beiträge widmet sich der sozialen Stellung alter Menschen in der Gesellschaft, von der Antike über das späte Mittelalter bis in die Neuzeit, in das 19. Jahrhundert. Es folgen Beiträge aus medizinischer Sicht, wobei nicht nur der Geriater, sondern auch der Palliativ-Mediziner (und Theologe) zu Wort kommt. Die gesellschaftlichen Folgen der Überalterung unserer Gesellschaft werden im dritten und letzten Abschnitt behandelt.

Wirklich alt zu werden, das Altwerden des Großteiles der Bevölkerung, ist ein modernes Phänomen, das erst im 20. Jahrhundert relevant wurde. Nur sehr wenige Mitglieder der Gesellschaft wurden im Altertum und im Mittelalter wirklich alt, aufgrund von Infektionen und der verbreiteten Unterernährung. Die Rolle des alten Menschen in der Antike dargestellt an den Gegebenheiten in Sparta, Athen und in Rom unterschied sich nicht nur von Stadtstaat zu Stadtstaat, sondern – besonders in Rom – von der Zugehörigkeit zur Gesellschaftsschicht. Die Menschen mussten in aller Regel bis an das Lebensende arbeiten, um ihr Leben zu fristen, und sei es im Familienverband. Daran hat sich auch im Mittelalter und der beginnenden Neuzeit nichts geändert. Die Schilderung der Integration alter Menschen innerhalb bäuerlicher Strukturen auf dem Land und in den industriellen Strukturen der Städte ist faszinierend, ebenso wie die der Vetterwirtschaft unter den Beamten und Pastoren, die durch Amtsübergabe an Söhne, Schwiegersöhne oder Neffen ihr Alter absicherten als von Pensionen noch keine Rede war. Ein einigermaßen abgesicherter Ruhestand beginnt im Wesentlichen erst Ende des 19. Jahrhunderts mit Bismarcks Sozialgesetzgebung,

wohlgemerkt damals ab dem 70. Lebensjahr. Die Altersversorgung der Landwirte wurde erst nach dem zweiten Weltkrieg eingerichtet!

Im medizinischen Teil des Buches stehen sich der Beitrag des Geriaters und des Palliativmediziners gegenüber. Die moderne Medizin habe in ihrer betont kurativen Zielsetzung die Terminalphase menschlichen Lebens aus den Augen verloren. Diese Aussage gilt wohl auch für die Geriatrie. Der kurze, prägnant verfasste Beitrag des Palliativmediziners sollte dem Organmediziner zu denken geben, ihn mahnen, sein ärztliches Handeln an dem vom Tode gezeichneten Patienten immer wieder zu überdenken.

Die abschließenden Beiträge über die Herausforderung unserer Gesellschaft durch die demographische Entwicklung beginnen mit einem Kapitel über Entwicklungstendenzen der Altersstruktur der Bevölkerung. Nirgends ist der Altersquotient – das Verhältnis der über 64-Jährigen zu den 15 bis 64-Jährigen – höher und damit ungünstiger als in Deutschland. Die Folgen werden besonders im letzten Beitrag dargestellt: Wenn die Zahl der Rentenbezieher und die Rentenbezugsdauer zunimmt, anders ausgedrückt, wenn die Menschen „zu früh aufhören zu arbeiten und zu lange leben“, dann müssen Renten und Pensionen abgesenkt werden.

Die Kultur des Alterns ist ein vielseitiges, vielschichtiges Buch, geprägt von den verschiedenen Arbeits- und Interessensgebieten der Autoren. Dem Geriater möchten wir es ausdrücklich empfehlen, da es schwerpunktmäßig Bereiche der Gerontologie beleuchtet, mit denen er zwar nicht in seiner täglichen Arbeit konfrontiert ist, die er aber doch in seinem Denken und Handeln berücksichtigen sollte. Er wird es mit Gewinn lesen.

*C. Lucke, Isernhagen*

Mitteilungen der ÖGG

## Imagekampagne Geriatrie 2004 – 2005: eine Initiative der Österreichischen Gesellschaft für Geriatrie und Gerontologie

### MITARBEITER

(in alphabetischer Reihenfolge):

Franz Böhmer  
 Thomas Egger  
 Thomas Frühwald  
 Markus Gosch  
 Peter Pietschmann  
 Katharina Pils  
 Georg Pinter

### KOOPERATION mit

DI Klaus Bernhardt, Pfizer  
 Thomas Zembacher, Medizin Medien Austria

### Gründung der Kooperationsgruppe Imagekampagne Geriatrie am 25.08.2004

1. Ziel: Veränderung der Wahrnehmung des Fachbereiches Geriatrie in der Öffentlichkeit, in Fachkreisen und der Politik
2. Aktivitäten
  - 2a. Öffentlichkeitswirksame Aktionen
  - 2b. Kongresse, Veranstaltungen
  - 2c. Publikationen
  - 2d. Printmedien für Mitglieder der ÖGGG

#### 2a. Öffentlichkeitswirksame Aktionen

- Schaffung eines gemeinsamen Logos, einheitliche Präsentation der Österreichischen Gesellschaft für Geriatrie und Gerontologie nach außen
- Pressekonferenz im Rahmen des Wiener Internationalen und Österreichischen Geriatriekongresses April 2005 zum Thema „Alt, verraten und verleugnet“ – neue Anforderungen an die Geriatrie – soziale und finanzielle Aufwendungen für eine wachsende Bevölkerungsgruppe, neue Herausforderungen im Bereich der Medizin
- Gestaltung eines patientenorientierten Folders „Geriatrie – Mitten im Leben“ mit dem Ziel, Geriatrie in das Bewusstsein von präsumtiven PatientInnen und deren Angehörigen zu bringen  
 Auflage: 50.000  
 Zielgruppe: ältere Menschen, PatientInnen, niedergelassene praktische ÄrztInnen und FachärztInnen, Apotheken, soziale Stützpunkte

- Neugestaltung der Homepage der ÖGGG (www.geriatrie-online.at) und Betrieb durch die New Media Abteilung der Medizin Medien Austria
- Repräsentative Umfrage in der österreichischen Bevölkerung ab 15 Jahren: Erhebung zur Einstellung von ÖsterreichInnen zur Geriatrie und zur Frage wie die Bedeutung der Fachrichtung und des Geriaters im Gesundheitsumfeld eingeschätzt wird.
- Intensive Werbung von neuen Mitgliedern durch die Firma Pfizer im Jahr 2005 durch direktes Ansprechen von möglichen Interessenten und Übernahme des Mitgliedsbeitrages für ein Jahr.  
 Ansprechpartner: DI Klaus Bernhardt

#### 2b. Kongresse, Veranstaltungen

- Erstmals gemeinsame Veranstaltung des 8. Wiener Internationalen Geriatriekongresses und des 45. Österreichischen Geriatriekongresses, Kursalon Hübner, Wien April 2005 anlässlich des Jubiläums „50 Jahre Österreichische Gesellschaft für Geriatrie und Gerontologie“
- Neugestaltung der Kongressabfolge Wien – Bad Hofgastein unter Einbeziehung der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie
- Aufschulungsmodul für AbsolventInnen des Geriatriediploms zur Erlangung des Diploms für Palliativmedizin der Österreichischen Ärztekammer
- Refresher-Seminar für AbsolventInnen des Geriatriediploms der Österreichischen Ärztekammer

#### 2c. Publikationen

- Gemeinsames und einheitliches Auftreten im Rahmen der Struktur und Evaluationskriterienerfassung im ÖBIG. Einigung auf ein minimales geriatrisches Assessment, welches österreichweit in den Abteilungen für Akutgeriatrie/Remobilisation angewandt werden soll
- Mitherausgeberschaft der Geriatrie Praxis Österreich (Überarbeitung des Layouts und inhaltlicher Relaunch, Präsentation beim 8. Wiener Internationalen Geriatriekongress gemeinsam mit dem 45. Österreichischen Geriatriekongress in Wien)
- Sonderheft der Wiener Medizinischen Wochenschrift zum Thema Geriatrie
- Artikelserie in der Zeitschrift „KLINIK“ „Verschieden Aspekte des Geriatrischen Assessments“

Regelmäßiges Erscheinen in allen Nummern des Jahres 2005

- Artikelserie in der „Ärztelkrone“ während des Jahres 2005

14-tägiges Erscheinen eines praxisrelevanten Artikels aus dem Bereich der Geriatrie; gestaltet von Mitgliedern der ÖGGG

- In Planung
  - Assessmentfolder – geordnet nach Themenschwerpunkten (Allgemeines Geriatriisches Assessment – Gangunsicherheit, Sturz, Fraktur – Demenz, Delir, Depression – Kontinenzmanagement)
  - Glossar Geriatrie
  - Akutgeriatrien in Österreich

#### 2d. Printmedien, die allen Mitgliedern der ÖGGG zugesandt werden

- Geriatrie Praxis Österreich durch Medizin Medien Austria
- European Journal of Geriatrics – neues wissenschaftliches Journal der ÖGGG in Kooperation mit der DGG - Deutsche Gesellschaft für Geriatrie
- Journal of Nutrition and Health – das Journal der European Geriatric Medical Society mit Unterstützung der Firma Servier Ärztelkrone durch den MedMedia Verlag

### EINLADUNG ZUR GENERALVERSAMMLUNG DER ÖSTERREICHISCHEN GESELLSCHAFT FÜR GERIATRIE UND GERONTOLOGIE / AUSTRIAN SOCIETY OF GERIATRICS AND GERONTOLOGY

Zeit: Donnerstag, 24. November 2005, 17:30 Uhr

Ort: Gesellschaft der Ärzte, Großer Hörsaal,  
1090 Wien, Frankengasse 8

#### TAGESORDNUNG

1. Bericht des geschäftsführenden Präsidenten
2. Bericht der Sektionsvorsitzenden:
  - a) Biogerontologie
  - b) Sozialgerontologie
  - c) Geriatrie
3. Neufestsetzung des Mitgliederbeitrages
4. Bericht des Kassiers und des Rechnungsprüfers
5. Entlastung des Vorstandes
6. Neuwahl des Vorstandes
7. Allfälliges

Univ. Prof. Dr. M. Skalicky e.h.  
(Kassier/Schatzmeister)

Prim. Prof. Dr. Franz Böhmer e.h.  
(geschäftsführender Präsident)

#### Mitteilungen der DGG

## Aufruf zur Gründung der AG-Palliativmedizin und Mitgliederwerbung

Trotz der Bedeutung für viele Tätigkeitsfelder in der Geriatrie ist die Palliativmedizin bislang noch nicht mit einer eigenen AG vertreten. Eine solche AG soll nun gegründet werden.

*Schwerpunkte:* Ausbildung, Durchführung eines Kurses Palliativmedizin. Vorbild: Kursprogramm (Prof. Pott zusammen mit der Landesärztekammer Niedersachsen) Palliativmedizin.

#### *Gründung und Organisation:*

Prof. Dr. Gerhard Pott, Dr. Mathias Pfisterer,

#### *Kontakt:*

Prof. Dr. Gerhard Pott, Marienkrankenhaus Nordhorn,  
Hannoverstraße 5, 48529 Nordhorn

Dr. Mathias Pfisterer, Bethanien-Krankenhaus,

Geriatriisches Zentrum,

Rohrbacherstr. 149,

69126 Heidelberg

Für die DGG:

Prof. Dr. Dr. G. F. Kolb, Präsident der DGG

## Ausschuss Geriatrie der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) neu besetzt

Der Ausschuss für Geriatrie ist für die Amtszeit von fünf Jahren neu besetzt worden. Univ.-Prof. Dr. med. L. Pientka, M.P.H., Dipl. Soz. wiss. wurde für fünf Jahre in diesen Ausschuss gewählt. Die Deutsche Gesellschaft für Geriatrie dankt Herrn Prof. Pientka für die bisher geleistete Arbeit und hofft auf weitere für die deutsche Geriatrie wichtige Aktivitäten innerhalb der DGIM.

## Kongresskalender / Congress Calender

### ■ GERIATRIE

Wien: 07.-08.09.2005

#### 4. Tagung für Allgemeinmedizin & Geriatrie

*Information:* Medizin Akademie, Mag. Andrea Budin,  
Wiedner Hauptstr. 120-124, A-1050 Wien

Tel.: + 43/1/546 00-511

Fax: + 43/1/546 00-740

E-Mail: akademie@medizin-akademie.at

Berlin, 23.09.2005

#### 3. Demenz-Symposium am Evang. Geriatriezentrum Berlin, „Belastungen durch familiäre Pflege – Hilfen für die Helfer“

*Themen:* Belastungen pflegender Angehöriger, Probleme

*Information:* Dr. phil. Dipl.-Psych. Gernot Lämmler,  
Evangelisches Geriatriezentrum Berlin gGmbH,  
Reinickendorfer Straße 61, 13347 Berlin

Tel.: 0 30/45 94 19 75

Fax: 0 30/45 94 19 38

E-Mail: gernot.laemmler@charite.de

Berlin 21.09.-24.09.2005

#### 4. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung in Verbindung mit den Wiss. Jahrestagungen des DGMS und DGSMF

*Thema:* Versorgungsbedarf und Versorgungsgerechtigkeit

Tel.: 0 30/31 42 90 01

Fax: 0 30/31 42 15 78

E-Mail: info@zukunft-gesundheitsversorgung.de

Internet: www.zvfk.de

Pörschach, Kärnten: 22.9.-24.9.2005

#### 1. Interdisziplinärer Seminarkongress

*Information:* Ärztekammer für Kärnten,

Fr. Petra Spendier, St. Weiterstr. 34, A-9020 Klagenfurt

Tel.: + 43/463 58 56 17

Fax: + 43/463 58 56 45

E-Mail: fortbildung@aekkt.at

Internet: www.aekkt.at unter Fortbildung

Istanbul/Turkey: 28.09.-01.10.2005

#### 21th International Conference of Alzheimer's Disease International

*Thema:* Basic science; Global impact of dementia;

Quality of life

Tel.: + 90/216/467 06 47

Fax: + 90/216/ 467 06 51

E-Mail: congress@topkon.com

Internet: www.topkon.com

Wien: 07.10.-08.10.2005

#### 4. Tagung für Allgemeinmedizin & Geriatrie; Symptomorientierte Diagnostik und Therapie

*Information:* Medizin Akademie, Mag. Andrea Budin  
Wiedner Hauptstrasse 120-124, 1050 Wien

Tel.: + 43/1/5 46 00-511

Fax: + 43/1/5 46 00-740

E-Mail: akademie@medizin-akademie.at

Erfurt: 03.11.2005,

#### Symposium 5 Jahre Geriatriisches Zentrum am HELIOS Klinikum Erfurt

*Informationen:* HELIOS Klinikum Erfurt – Sekretariat  
Geriatriisches Zentrum,

Nordhäuserstraße 74, 99089 Erfurt

Tel.: 03 61/7 81 28 51

Fax: 03 61/7 81 28 52

E-Mail: dhorn@erfurt.helios-kliniken.de

Fulda: 03.-05.11.2005

#### 13. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie

*Thema:* Medizin der Zukunft

*Information:* Geschäftsstelle der DDG und  
gerikomm Media, Herr Uwe Wegner,

Kampstr. 7, 30629 Hannover

Tel.: 05 11/58 15 85

Fax: 05 11/58 32 84

E-Mail: veranstaltungen@gerikomm.de

Internet: www.dggeriatrie.de

Bad Hofgastein: 18.03.-21.03.2006

#### Forum für Geriatrie der Österreichischen Gesellschaft für Geriatrie und Gerontologie

*Information:* Präs. Prim. Prof Dr. Franz Böhmer,  
SMZ-Sophienspital, Apollgassa 19, A-1070 Wien

Tel.: + 43/1/521-03 13 07

Fax: + 43/1/521-03 13 09

E-Mail: franz.boehmer@wienkav.at

Rotterdam: 31.03.-01.04.2006

#### Anesthesia and Perioperative Care in the Older Patient

Erasmus Medical Center Rotterdam;

Dep. of Anaesthesiology

*Information:* Registration Office Parthen R&S

T: + 31 (0) 20 57 27-300

F: + 31 (0) 20 57 27-311

E-Mail: registration@parthen.nl

HERAUSGEBERSCHAFT – EDITORIAL BOARD

**Editor in chief**

E. Lang, Erlangen

**Associate Editors:**

G. Kolb, Lingen/Ems

(responsible for the German Society of Geriatrics)

I. Füsigen, Velbert-Neviges (coordination)

**Editorial board**

Edit Beregi, Budapest (Ungarn)

W. Bernard, Düsseldorf

F. Böhmer, Wien (Österreich)

T. van der Cammen, Rotterdam (Niederlande)

T.I. Diepgen, Heidelberg

T. Frühwald, Wien (Österreich)

G. Gaßmann, Erlangen

B. Grubeck-Loebenstein, Innsbruck (Österreich)

H. Gutzmann, Berlin

K. Hager, Hannover

R. Hardt, Trier

L. Hegyi, Bratislava (Slowakei)

R. Heinrich, München

H. W. Heiss, Freiburg

R.D. Hirsch, Bonn

B.J. Höltmann, Grevenbroich

K.M. Koeppen, Berlin

O.V. Korkuschko, Kiew (Ukraine)

A. Kurz, München

C. Lucke, Langenhagen

F. Müller- Spahn, Basel (Schweiz)

H.G. Nehen, Essen

P. Oster, Heidelberg

L. Pientka, Bochum

P. Pietschmann, Wien (Österreich)

K. Pils, Wien (Österreich)

W. von Renteln-Kruse, Bergisch Gladbach

W. Reuter, Leipzig

E. Rütger Göttingen

A. Ruiz-Torres, Madrid (Spanien)

J. Schulz, Berlin

J. Schulze, Dresden

U. Schwantes, Berlin

F.W. Schwartz, Hannover

W.O. Seiler, Basel (Schweiz)

C. Sieber, Nürnberg

E. Steinhagen-Thiessen, Berlin

K.H. Tragl, Wien (Österreich)

**Senior Editors**

H. Häfner, Mannheim

E. Müller, Norderstedt

W. Ries, Leipzig

G. Schlierf, Heidelberg

R.M. Schütz, Lübeck

H.B. Stähelin, Basel (Schweiz)

R. Willvonseder, Wien (Österreich)

**Junior Editors**

C. Becker, Ulm

M. Bruchez, Sierre (Frankreich)

Ph. Chassagne, Rouen (Frankreich)

E. Dejaeger, Leuven (Belgien)

D. Felsenberg, Berlin

D. Grob, Zürich (Schweiz)

R. Kressig, Thonex (Schweiz)

A. Kwetkat, München

D. Lüttje, Osnabrück

R. Mucbe, Ulm

H.J. Naurath, Neumünster

H.D. Pfisterer, Heidelberg

R. Püllen, Velbert

G. Stoppe, Göttingen

A. Welz-Barth, Potsdam



## IMPRESSUM

**EUROPEAN JOURNAL OF GERIATRICS –  
EUROPÄISCHE ZEITSCHRIFT FÜR GERIATRIE**  
Organ der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie  
und der Österreichischen Gesellschaft für  
Geriatrie und Gerontologie

**Herausgeber:**

Prof. Dr. med. Erich Lang  
(presserechtlich verantwortlich)  
Carl-Korth-Institut  
Rathsberger Straße 10, D-91054 Erlangen  
Tel.: +49/91 31/82 23 32  
Fax: +49/91 31/20 68 95

Prof. Dr. Dr. med. Gerald Kolb, Lingen-Ems  
(für die Deutsche Gesellschaft für Geriatrie)  
St. Bonifatius Hospital, Geriatriische Abteilung,  
Wilhelmstr. 13, D-49808 Lingen  
Tel.: +49/5 91/9 10 15 01  
Fax: +49/5 91/9 10 12 90

**Koordination:**

Prof. Dr. med. Ingo Füsgen, Velbert

**Redaktion:**

Dr. rer. biol. hum. Ina Schicker, Füssen  
Susanne Urlichs (Assistenz), Erlangen  
Jaqueline Peters (Assistenz), Erlangen

**Herstellung:**

Sabine Löffler (verantwortlich)

**Verlag:**

gerikomm Media GmbH Hannover,  
Kampstr. 7, 30629 Hannover.  
Tel.: +49/511/58 15 84  
Fax: +49/511/58 32 84  
Geschäftsführer: Uwe Wegner

**Anzeigen:**

Uwe Wegner (verantw. für den Anzeigenteil,  
Anschrift wie Verlag),  
Tel.: +49/511/58 15 84  
Fax: +49/511/58 32 84  
Z. Zt. gilt Anzeigenpreisliste Nr. 1 vom  
01.09.1999.  
Anzeigenschluss: drei Wochen vor Erscheinen.

**Hinweis:**

Die in dieser Zeitschrift angegebenen Dosierungen,  
vor allem von Neuzulassungen, sollten in  
jedem Fall mit den Beipackzetteln der verwendeten  
Medikamente verglichen werden.



**Erscheinungsweise:**

**EUROPEAN JOURNAL OF GERIATRICS –  
EUROPÄISCHE ZEITSCHRIFT FÜR GERIATRIE**  
erscheint viermal jährlich bei der gerikomm  
Media GmbH, Hannover.

**Vertrieb / Abonnement:**

Bestellung beim Buch- und Zeitschriftenhandel  
oder beim gerikomm Media-Aboservice  
(Anschrift wie Verlag),  
Tel.: +49/5 11/58 15 84  
Fax: +49/5 11/58 32 84

**Bezugspreise:**

- Einzelheft 13 Euro.
- Jahresbezugspreis: 38 Euro,  
für Studenten/AiP (gegen Nachweis): 28 Euro,  
alles jeweils zuzüglich Versandkosten und MwSt.

Für Mitglieder der Deutschen Gesellschaft für  
Geriatrie ist der Bezugspreis im Mitgliedsbeitrag  
enthalten.

Bezugszeit: Das Abonnement gilt zunächst für  
ein Jahr. Es verlängert sich um jeweils ein Jahr,  
wenn die Kündigung nicht bis drei Monate vor  
Ablauf des Abonnements im Verlag vorliegt.  
Aufnahme in Lesezirkel nur mit Zustimmung des  
Verlages. Bei höherer Gewalt und Streik besteht  
kein Anspruch auf Ersatz.

Gerichtsstand und Erfüllungsort: Hannover.

**Druck:**

Verlag Gödicke Druck und Consulting,  
Carl-Zeiss-Str. 24, 30966 Hemmingen.  
Tel.: +49/511/41 02 89-0  
Fax: +49/511/41 65 77

© gerikomm Media GmbH 2005.

ISSN 1439-1147