

Geriatric

sprechen unter anderem Untersuchungen, aus denen hervorgeht, daß in Bevölkerungsgruppen, bei denen die essentielle Hypertonie nur selten oder gar nicht vorkommt, der altersparallele Anstieg der durchschnittlichen Blutdruckwerte fehlt (17, 18).

Das Maximum der Blutdruckwerte liegt bei etwa 65 bis 70 Jahren. Im höheren Lebensalter zeigen die Blutdruckwerte wieder eine abfallende Tendenz. Die erhöhten Blutdruckwerte begünstigen nun ihrerseits wieder die arteriosklerotischen Umbauvorgänge, die sich besonders im Bereich des Gehirns (Durchblutungsstörungen – apoplektischer Insult) und des Herzens (Herzinsuffizienz – Koronarinfarkt) auswirken.

Veränderungen des Gehirns

Ein Organ, das im höheren Alter sowohl dem praktisch tätigen Arzt als auch dem Kliniker vielfältige Probleme in Diagnostik und Therapie aufwirft, ist das *Gehirn*.

Altersveränderungen spielen sich hierbei sowohl im Bereich des Gefäßsystems als auch der Ganglienzellen selbst ab. Ein altbekanntes Kriterium der Altersinvolution des Gehirns stellt das Gewicht dar. Im höheren Alter nimmt das Gehirngewicht signifikant ab. Ein besseres Kriterium für die Atrophie des Gehirns ist der Zwischenraum zwischen Gehirnvolumen und Schädelkalotte, der mit zunehmendem Alter größer wird.

Nach Haug und Rebhahn (19) wurden für die menschliche Großhirnrinde 16,5 Milliarden Nervenzellen errechnet, von denen täglich bis zu 100 000 zugrunde gehen.

Hempel (20) konnte nachweisen, daß im Thalamus des Menschen mit zunehmendem Alter ein Verlust von Ganglienzellen bis zu 18 Prozent auftritt.

Nach Haug und Rebhahn muß bei zukünftigen Forschungen am Gehirn, speziell bei Fragen, die die Änderung des Gehirngewichtes be-

treffen, auf die Akzeleration geachtet werden, da aufgrund der Körperlänge/Hirngewichts-Beziehungen die jüngeren Individuen einer Untersuchungsreihe höhere Werte der Höchstgewichte des Gehirns besitzen, als sie die älteren während ihrer Jugend gehabt haben. Selbst bei einer Zellzahlabnahme von 100 000 pro Tag würde sich bei einer Lebensdauer von 80 Jahren ein mittlerer Neuronenverlust von etwa 3 Prozent der insgesamt 10^{11} Neuronen ergeben.

Neuere Untersuchungen haben jedoch gezeigt, daß die Abnahme der Zellzahl von nicht so großer Bedeutung zu sein scheint wie die Funktion der Ganglienzellen. Die Kommunikation zwischen den Neuronen wird durch die extrazelluläre Freisetzung von Signalsubstanzen – Neurotransmitter – ermöglicht, die mit spezifischen Rezeptorgruppen reagieren. Der Ort der Freisetzung der Neurotransmitter ist die Synapse. Die Integration zwischen Neurotransmittern des Gehirns und Hormonen erfolgt im Hypothalamus. Bei altersabhängigen Untersuchungen der Neurotransmitter Dopamin, 5-Hydroxytryptamin, Norepinephrin und Gamma-Aminobuttersäure zeigen die 3 erstgenannten Neurotransmitter mit zunehmendem Alter in bestimmten Arealen des Gehirns (Nucleus caudatus, Putamen) eine Abnahme (21, 22).

Die Bedeutung der Katecholamine wurde besonders beim Morbus Parkinson untersucht. Hier zeigte sich eine Konzentrationsabnahme von Dopamin in den Basalganglien. Darüber hinaus können Homovanillinmandelsäure-Konzentrationen in Liquor und Gehirn abnehmen. Änderungen im Monoaminstoffwechsel findet man auch im Gehirn bei seniler Demenz. So konnte Gottfries (23) zeigen, daß senile Patienten signifikant niedrigere Konzentrationen an Homovanillinsäure in den Basalganglienzellen haben als entsprechende Kontrollpersonen. Interessanterweise zeigt die Monoaminoxidase parallel zum Abfall der Substratkonzentration einen Aktivitätsanstieg im Gehirn. Darüber hinaus sollten auch

die von Max Bürger erhobenen Befunde am Gehirn (Verschiebung des Gel-Sol-Zustandes) Beachtung finden. Quantitativ chemische Analysen des Gehirns (24) ergaben eine Abnahme der Neutralfette, der Zerebroside, der Phosphatide und der Gesamt-Sterine, während der Sulfatgehalt anstieg. Das Gehirn, das als eines der stoffwechselaktivsten Organe im Organismus angesehen werden kann, verfügt über keine Energiereserven, die es gestatten würden, eine vorübergehende Störung in der Substratzufuhr zu überbrücken.

Das Gehirn ist daher auf eine ständige Energiezufuhr angewiesen. Bilanzmäßig wird diese Energie durch den oxydativen Abbau von Glukose gewonnen. Ein Teil der vom Gehirn aufgenommenen Glukose wird nicht oxydativ metabolisiert, sondern nach dem glykolytischen Abbau in Form von Milchsäure an das venöse Blut des Gehirnkreislaufs abgegeben. Bernsmeier und Gottstein (24), die die Hirndurchblutung in Abhängigkeit vom Alter gemessen haben, konnten zeigen, daß die Durchblutung nach dem 50. Lebensjahr abnimmt, während der Gefäßwiderstand im gleichen Zeitraum ansteigt. Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Erbslöh fanden eine direkte Korrelation zwischen klinischem Bild, elektroenzephalographischem Befund und Ausmaß der zerebralen Durchblutungsstörung. Neben den Gefäßveränderungen zeigt sich mit zunehmendem Alter eine Abnahme des Glukose- und Sauerstoffverbrauchs (24).

Veränderungen von Leber und Niere

Im Rahmen der Pharmakotherapie im Alter nehmen *Leber* und *Niere* hinsichtlich der Metabolisierung und Ausscheidung der Pharmaka die zentrale Stellung ein. Auf Altersveränderungen der Leber, die einen Einfluß auf die Metabolisierung der Pharmaka haben könnten, wird in erster Linie durch Bestimmung von Halbwertszeiten der Pharmaka geschlossen. Nur wenige Ar-

beiten haben sich mit direkten Messungen von Enzymaktivitäten an Leberstanzylindern befaßt. Im Gegensatz dazu sind die altersbedingten Veränderungen der Niere durch zahlreiche Arbeiten erfaßt. So nimmt mit zunehmendem Alter das Gewicht der Nieren ab, wobei die Atrophie des Organs im allgemeinen in der Rinde stärker zum Ausdruck kommt als im Mark. Die perirenale Faserkapsel zeigt eine deutliche Verdickung, während die Nierenoberfläche in den meisten Fällen glatt bleibt.

Tauchi und Mitarbeiter (25) fanden mit zunehmendem Alter eine Abnahme der Zellzahl der Glomerulasklingen und der Zellzahl der epithelialen Zellen der Tubuli contorti. Das Gefäßsystem weist in höherem Alter eine Arteriosklerose auf. Verständlicherweise haben diese morphologischen Veränderungen eine Rückwirkung auf die Nierenfunktion. So nehmen Konzentrationsfähigkeit, Kreatinin-, Inulin- und PAH-Clearance ab (26).

Da es gleichzeitig mit zunehmendem Alter zu einer Vermehrung der Pyelonephritis kommt, wird die durch physiologische Altersveränderungen bedingte verminderte Leistung zusätzlich eingeschränkt.

Diese Funktionseinschränkung hat unter anderem wesentliche Konsequenzen für die Pharmakotherapie im höheren Lebensalter, nämlich für die Pharmaka, die vorwiegend renal eliminiert werden. Sie können leichter kumulieren und damit früher zu Nebenwirkungen führen.

Zusammenfassung

Im vorliegenden Beitrag wurde einleitend auf molekulare und zelluläre Altersphänomene eingegangen. Im Zentrum der Altersveränderungen steht die Erbanlage, die auf verschiedenen Ebenen durch Störungen negativ beeinflusst werden kann, so daß es zu Veränderungen kommt, die schließlich zum Altern des Organismus beitragen. Diese physiologischen Altersveränderungen wer-

den durch die im Laufe des Lebens auftretenden Erkrankungen überlagert und verkürzen damit die Lebenserwartung des Organismus.

Unter den Erkrankungen spielen einige Organe eine vorrangige Rolle, deren physiologische und pathologische Veränderungen kurz dargestellt wurden.

Normale und krankhafte Altersveränderungen führen in diagnostischem und therapeutischem Bereich zu erheblichen Problemen. Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes alter Menschen kann nur vor dem Hintergrund einer entsprechend ausgebauten Grundlagenforschung des Alterns erfolgen. In diesem Sinne ist auch der vorliegende Beitrag, der biologisch-biochemische und medizinische Daten gegenüberstellt, zu verstehen.

Literatur

- Sinex, F. M.: The mutation theory of aging, in M. Rodstein (Ed): Theoretical Aspects of Aging, New York, Academic Press (1974) – Medvedev, Z. A.: Error theories of aging, in D. Platt (Hrsg.): Alternstheorien, 3. Gießener Symposium über Experimentelle Gerontologie, Stuttgart, New York: Schattauer (1976) – Burnet, F. M.: An immunological approach to aging, *Lancet* II (1970) 358 – Hayflick, L.; Moorhead, P. S.: The serial cultivation of human diploid cell strains, *Exp. Cell Res.* 25 (1961) 585 – Linzbach, A. J.; Akkamo-Boateng, E.: Die Altersveränderungen des menschlichen Herzens. *Klin. Wschr.* 51 (1973) 164 – Pflanz, M.; Török, M.: Steigt der Blutdruck mit dem Alter an? *Z. Geront.* 2 (1969) 156 – Hempel, W. J.: Quantitative und topische Probleme der Altersvorgänge im Gehirn, *Verh. dtsh. Ges. Path.* 52 (1968) 179 – Bernsmeier, A.; Gottstein, H.: Hirndurchblutung und Alter, *Verh. dtsh. Ges. Kreise - Forsch.* 24 (1958) 248

Anschrift des Verfassers:

Professor Dr. med. Dieter Platt

Direktor des Instituts für Gerontologie
Fachbereich Medizin der Universität
Erlangen-Nürnberg und
2. Medizinische Klinik
Klinikum Nürnberg
Flurstraße 17
8500 Nürnberg

Schwangerschaft bei mütterlicher Phenylketonurie

Bei der Phenylketonurie ermöglichen die Frühdiagnose im Neugeborenenalter und die sofort eingeleitete Therapie eine annähernd normale Entwicklung des Kindes. In den letzten Jahren wurde nun von zahlreichen Neugeborenen berichtet, deren Mütter eine Phenylketonurie hatten. Sie waren an Herzfehler, intrauteriner Wachstumsstörung und Mikrozephalie sowie an statomotorischer Retardierung erkrankt.

Die sich daraus ergebenden Fragen:

- 1 Beziehung zwischen Phenylalaninkonzentration im mütterlichen Serum und Ausmaß der kindlichen Schädigung.
- 2 Verhindert eine Korrektur der biochemischen Veränderungen bei der Mutter eine fetale Schädigung?

wurden in der bisher publizierten Literatur kontrovers beantwortet.

Die Autoren stellten zur Beantwortung dieser Fragen die in der Literatur mitgeteilten Befunde zusammen und ergänzten sie durch eigene Beobachtungen. Die Daten von 524 Schwangerschaften bei 155 Frauen wurden analysiert; bei 34 Schwangerschaften war nach Bekanntwerden der Schwangerschaft eine phenylalaninarme Diät wieder begonnen worden. Die Rate der Spontanaborte war bei den unbehandelten Frauen gegenüber einem Kontrollkollektiv nicht erhöht; die Häufigkeit des Auftretens von Schäden des Kindes (Mikrozephalie, mentale Retardierung und Herzfehler) war in dieser Gruppe aber deutlich höher als in einer Kontrollgruppe. Je höher die Phenylalaninkonzentration im mütterlichen Blut war, desto häufiger traten diese Schäden auf. 95 Prozent der Mütter mit Phenylalaninkonzentrationen von mehr als 20 mg/100 ml im Serum hatten ein mental geschädigtes Kind. Eine diätetische Behandlung der Mutter wurde bei insgesamt 34 Schwangeren durchgeführt; von drei Patientinnen war sie vor der Konzeption wieder aufge-