

# DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ALTERNSFORSCHUNG

18. TAGUNG

08. November 2008

PROGRAMM UND ABSTRACTS

---



---

**Tagungsort:**

Institut für Pathologie, Klinikum Karlsruhe,  
Moltkestraße 90, 76133 Karlsruhe

**DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR  
ALTERNSFORSCHUNG**

**18. TAGUNG**

**08. November 2008**

**PROGRAMM UND ABSTRACTS**

**Herausgegeben von:**

Prof. Dr. K. Hager

Prof. Dr. K.-G. Collatz

---

**SAMSTAG, 08. November 2008**  
**vormittags: 9.30-13.00**

---

9.30 – 9.45 K. Hager – Begrüßung

09.45 – 10.15 **VERLEIHUNG DES RENÉ SCHUBERT PREISES,  
WÜRDIGUNG DES PREISTRÄGERS**

**Vorsitz** Dr. Stolzing; Leipzig  
Dr. Schroeder; Düsseldorf

10.15 – 10.35 Begus-Nahrman, Y., N.R. Kodandaramireddy, A. Lechel, R.A. Choudhury, A. Gompf, Z. Ju und K.L. Rudolph; Ulm

DIE ROLLE DER KONTROLLPUNKTGENE CHK2  
UND P53 IN DER BEGRENZUNG VON STAMM-  
ZELLFUNKTION UND ORGAN-ERHALT IN ANT-  
WORT AUF TELOMERVERKÜRZUNG.

10.35 – 10.55 Guachalla, L.M., G. von Figura, N. Dietlein, M. Fusser, Z. Song, Z. Ju, B. Epe und K.L. Rudolph; Ulm, Hannover, Beijing, Mainz

SUPEROXIDE DISMUTASE 2 HAPLOINSUF-  
FICIENCY DOES NOT ACCELERATE AGEING OF  
TELOMERE DYSFUNCTIONAL MICE.

---

**SAMSTAG, 08. November 2008**  
**vormittags: 9.30-13.00**

---

10.55 – 11.15 Otto, K., F. Goeman, S. Kyrylenko und A. Baniahmad;  
Jena, Kuopio (Finnland)

EPIGENETIC REGULATION OF CELLULAR  
SENESCENCE.

11.15 – 11.30 - **Pause** -

11.30 – 11.50 Majora, M., T. Wittkamp, B. Schuermann, M. Schneider,  
S. Grether-Beck, F. Bernerd, J. Krutmann und P. Schroeder;  
Düsseldorf

FUNKTIONELLE KONSEQUENZEN MITO-  
CHONDRIALER DNS-DELETIONEN IN HU-  
MANEN HAUTFIBROBLASTEN.

11.50 – 12.10 Scheckhuber, C.Q. und H.D. Osiewacz; Frankfurt

REGULATION DER MITOCHONDRIENDYNAMIK  
IN DEM ALTERNMODELL *PODOSPORA ANSE-*  
*RINA*: CHARAKTERISIERUNG VON FUSIONS-  
UND TEILUNGSGENEN.

12.10 – 12.30 Arnold, A., A. Hinze, M. Livrea und A. Stolzing; Leip-  
zig

AGING OF MESENCHYMAL STEM CELLS AND  
REPROGRAMMING.

---

**SAMSTAG, 08. November 2008**  
**vormittags: 9.30-13.00**

---

12.30 – 12.50 Mangerich, A., O. Popp, H. Scherthan, J. Diefenbach,  
U. Kloz, F. van der Hoeven und A. Bürkle;  
Konstanz, München, Heidelberg

IMPAIRED SURVIVAL AND UNEXPECTED PA-  
THOLOGIES IN A MUTANT MOUSE MODEL  
WITH ECTOPIC EXPRESSION OF HUMAN  
POLY(ADP-RIBOSE) POLY-MERASE-1.

- nach jedem Vortrag **DISKUSSION** –

12.50 – 14.00 - **MITTAGSPAUSE** -

---

**SAMSTAG, 08. November 2009**  
**nachmittags: 14.00-17.00**

---

**Vorsitz** Prof. Dr. Dencher; Darmstadt  
Prof. Dr. Klotz; Düsseldorf

14.00 – 14.20 Frenzel, M., S. Zahnreich, C. Fournier und  
N.A. Dencher; Darmstadt

EFFECT OF RADIATION ON SENESENCE OF  
HUMAN CELL CULTURES.

14.20 – 14.40 Klotz, L.-O.; Düsseldorf

MODULATION DER SELENHOMÖOSTASE  
DURCH FOXO-TRANSKRIPTIONSFAKTOREN.

14.40 – 15.00 Höhn, A. und T. Grune; Hohenheim

ZUR BIOLOGISCHEN ROLLE VON LIPOFUSCIN.

15.00 – 15.20 Karl, J., V.-P. Grunert, K. Hager, M. Kenklies, M. Riepe,  
W. Rollinger, H. Tumani, C. von Arnim, N. Wild  
und W. Zolg; Penzberg, Hannover, Ulm

EVALUIERUNG VON MARKERKANDIDATEN  
ZUR DIAGNOSE VON MORBUS ALZHEIMER IM  
LIQUOR.

15.20 – 15.35 - **Pause** -

---

**SAMSTAG, 08. November 2009**  
**nachmittags: 14.00-17.00**

---

15.35 – 15.55 Poehlke, C., A.T. Balseanu, S. Huebner, C. Dunoiu, Ch. Kessler, A. Popa-Wagner; Greifswald

FUNCTIONAL RECOVERY AFTER STROKE  
THROUGH ENHANCEMENT OF THE ENDOGE-  
NOUS NEUROGENESIS IN AGED RATS.

15.55 – 16.15 Kolankowska, I., T. Kalisch und H.R. Dinse; Bochum

SENSOMOTORISCHE, MOTORISCHE UND KOG-  
NITIVE LEISTUNGSVORTEILE BEI LANG-  
JÄHRIGEN TÄNZERN HOHEN ALTERS.

16.15 – 16.35 Vömel, Th.; Dortmund

PALLIATIVMEDIZIN IN DER GERIATRIE.

16.35 – 16.55 Hager, K.; Hannover

METHICILLINRESISTENTE STAPHYLOKOKKEN  
(MRSA) IN GERIATRISCHEN KLINIKEN.

17.00 MITGLIEDERVERSAMMLUNG

danach Gemeinsames Abendessen

## DIE ROLLE DER KONTROLLPUNKTGENE CHK2 UND P53 IN DER BEGRENZUNG VON STAMMZELLFUNKTION UND ORGANERHALT IN ANTWORT AUF TELOMERVERKÜRZUNG

---

Begus-Nahrman, Y., N.R. Kodandaramireddy, A. Lechel, R.A. Choudhury, A. Gompf, Z. Ju und K.L. Rudolph; Ulm

In Telomerase Knockout (TERC<sup>-/-</sup>) Mäusen führt Telomerdysfunktion in verschiedenen Organen zur Depletion von Stamm- und Progenitorzellen, wie z.B. im hämatopoetischen System und im intestinalen Epithel. Es ist bekannt, dass die Deletion von einzelnen Komponenten der DNA Schädigungssignalkaskade (p21, EXO) den Erhalt und die Funktion von Stammzellen in alternden Telomer-dysfunktionellen Mäusen verbessern kann. CHK2 und TRP53 sind Kontrollpunktgene, die mit der Induktion von Seneszenz in humanen Fibroblasten in Verbindung gebracht worden sind. CHK2 ist ein Target von ATM und CHK2 Aktivierung führt in Folge von DNA Doppelstrangbrüchen zu einer Stabilisierung von p53. Eine Stabilisierung des p53 Proteins resultiert in der Induktion von p21 und Zellzyklusarrest (Seneszenz) oder in der Induktion von Apoptose. Um die in vivo Rolle von Chk2 und p53 im Kontext von Telomerdysfunktion zu analysieren, wurden CHK2<sup>-/-</sup> mit TERC<sup>-/-</sup> Mäusen gekreuzt. Außerdem wurden TERC<sup>-/-</sup> Mäuse mit einer darmspezifischen, induzierbaren TRP53 Knockoutmaus gekreuzt und der Einfluss von p53 auf die Atrophie des Darmepithels in telomerdysfunktionellen Mäusen bestimmt.

Unsere Studien zu CHK2-Deletion zeigen, dass die Deletion von Chk2 zu keiner Verbesserung der Stammzellfunktion, des Organerhalts und der Lebensspanne in Telomer-dysfunktionellen Mäusen führt, wohingegen die Induktion von Seneszenz in menschlichen Fibroblasten Chk2-abhängig ist. Unsere Versuche indizieren, dass (i) Chk2 in Darmstammzellen im Gegensatz zu Fibroblasten in Antwort auf Telomerdysfunktion keine nukleäre Lokalisation aufweist und (ii) in Darmstammzellen die Aktivierung des p53 Signalwegs mit einer nukleären Lokalisation von ATR und Chk1 korreliert. Diese Arbeiten zeigen erstmals, dass Unterschiede in der Kontrollpunktinduktion in Antwort auf Telomerdysfunktion in Stamm und Progenitorzellen im Vergleich zu Fibroblasten auftreten.

Unsere Untersuchungen zu TRP53 zeigen, dass die intestinale Deletion von p53 im Darm zu einer Verkürzung der Lebenserwartung in TERC<sup>-/-</sup>, TRP53<sup>-/-</sup> Tieren im Vergleich zu TERC<sup>-/-</sup>, TRP53<sup>+/+</sup> Geschwistertieren führte. Diese Verkürzung der Lebensspanne korrelierte mit einer vorzeitigen Atrophie der Darmepithelien und frühzeitigem Gewichtsverlust der alternden Tiere. Auf molekularer Ebene bewirkt die Depletion von p53 eine Akkumulation von Zellen mit hohen Raten an DNA-Schädigung und einen Anstieg von Apoptose im Darm von alternden Telomer-dysfunktionellen Mäusen. Darüber hinaus zeigten Genexpressionsuntersuchungen einen Anstieg inflammatorischer Signale in TERC<sup>-/-</sup>, TRP53<sup>-/-</sup> Tieren im Vergleich zu TERC<sup>-/-</sup>, TRP53<sup>+/+</sup> Geschwistertieren. Diese Daten ergeben erste experimentelle Hinweise, dass p53 eine protektive Funktion im Rahmen der Alterung von telomerdysfunktionellen Geweben hat. Die Daten indizieren, dass p53 zur effizienten Depletion von DNA-geschädigten Zellen benötigt wird und dass die Akkumulation DNA-geschädigter Zellen inflammatorische Antworten induziert und einen negativen Einfluss auf den Erhalt und die Funktion von Organen hat.

## SUPEROXIDE DISMUTASE 2 HAPLOINSUFFICIENCY DOES NOT ACCELERATE AGEING OF TELOMERE DYSFUNCTIONAL MICE.

---

Guachalla, L.M., G. von Figura, N. Dietlein, M. Fusser, Z. Song, Z. Ju, B. Epe, K.L. Rudolph; Ulm, Hannover, Beijing, Mainz

Accumulating evidences suggest that oxidative stress plays an important role in ageing. Cell culture studies have shown that oxidative stress can accelerate the rate of telomere shortening in fibroblasts. However, its contribution to telomere driven ageing is unknown. The mitochondrial form of superoxide dismutase (MnSOD = Sod2) detoxifies superoxide anions. Sod2 knockout mice die shortly after birth. In contrast, Sod2<sup>+/-</sup> mice have normal lifespan, but show increased rates of oxidative modifications to DNA and an increased rate of cancer formation. To analyse whether an increase in oxidative stress would exacerbate the ageing phenotype of telomere dysfunctional mice, we have generated third generation telomerase knockout mice haploinsufficient or wildtype for MnSOD (G3 mTERC<sup>-/-</sup>-Sod2<sup>+/-</sup> vs. G3 mTERC<sup>-/-</sup>-Sod2<sup>+/+</sup>).

Our study shows that Sod2 heterozygosity does not shorten the lifespan of G3 mTERC<sup>-/-</sup> mice (G3 mTERC<sup>-/-</sup>-Sod2<sup>+/-</sup> vs. G3 mTERC<sup>-/-</sup>-Sod2<sup>+/+</sup> p=0.8). Moreover, heterozygous deletion of MnSOD did not accelerate depletion of adult stem cells, impairment of organ maintenance or cancer formation in G3 mTERC<sup>-/-</sup> mice. Heterozygous deletion of MnSOD did not increase nuclear DNA damage in intestine and liver of aging G3 mTERC<sup>-/-</sup>. However, an increase in DNA oxidative modifications (fpg-sensitive sites) was observed in G3 mTERC<sup>-/-</sup> bone marrow cells compared to mTERC<sup>+/+</sup> mice (p=0.02) but this increase occurred independent of MnSOD dosage. In line with these results, soluble markers of DNA and telomere damage (CRAMP, chitinase and EF1- $\alpha$ ) were elevated in telomere dysfunctional mice independent of Sod2 genotype. Similarly, cytokine secretion (BLC, sTNFR1, IGFBP-3 and eotaxin) was increased in G3mTERC<sup>-/-</sup> mice but did not show a further increase in G3mTERC<sup>-/-</sup> Sod2<sup>+/-</sup> mice. Together, our results indicate that Sod2 heterozygosity does not increase nuclear DNA damage, organ degeneration, and mortality in aging telomere dysfunctional mice.

Otto, K, F. Goeman, S. Kyrylenko und A. Baniahmad; Jena, Kuopio (Finland)

Cellular Senescence is a phenomenon of primary cells, which arrest irreversibly their cell cycle and change completely their morphology and gene expression. It seems to be one major pathway for prevention of cellular transformation and cancer. It seems that cellular senescence is regulated at epigenetic level. However, the molecular mechanisms underlying the epigenetic regulation of cellular senescence is poorly understood.

p33ING1 and p33ING2 belong to the ING-gene family that is involved in tumor suppression, DNA repair and cell cycle regulation. Their expression is increased in senescent cells. Expression of either p33ING1 or p33ING2 induces premature senescence. Antisense expression of p33ING1 extends the proliferative life span. Interestingly, p33ING2 binds to trimethylated K4 of histone H3 suggesting that cellular senescence is controlled at epigenetic level.

Here we show that ING2 is a potent transcriptional silencer that recruits histone methyltransferase-(HMT)-activity with its C-terminus, which correlates with silencing function. ING2-mediated gene silencing is resistant to the HDAC-inhibitor TSA indicating that ING2 uses a non-HDAC class I or II pathway for gene repression. Accordingly we show that ING2 is associated with a specific HMT-activity methylating specifically H3 *in vitro* and *in vivo*. Interestingly, mutation or methylation of K9 at H3, a mark well-known for repression, abrogates histone methylation by MeCP2 but not that by the ING2 HMT-complex. Instead, the ING2 associated HMT shows an increased methylation activity if K9 is methylated. In contrast, mutation or methylation of K4, a methylation preferentially detected at active genes, led to a reduction of the ING2-associated HMT. Notably, also ING1 recruits HMT activity suggesting a more general biochemical interaction between members of p33ING-family and HMT-activity.

Taken together, the data suggest that p33ING1 and p33ING2 are associated with HMT-activity with methylation site specificity distinct from H3K4 and K9 and regulates the onset of cellular senescence through epigenetic modulation of chromatin. Further data using HDAC inhibitors suggest that cellular senescence program is regulated by acetylation of cellular factors.

### Literatur:

1. Goeman F, Thormeyer D, Abad M, Serrano M, Schmidt O, Palmero I, Baniahmad A. Growth inhibition and cellular senescence by the tumor suppressor p33ING1 in immortalized and primary cells: involvement of two silencing domains and effect of Ras. *Mol Cell Biol.* (2005) 422-31.
2. Goeman F, Otto K, Kyrylenko S, Schmidt O, Baniahmad A. ING2 recruits histone methyltransferase activity with methylation site specificity distinct from histone H3 lysines 4 and 9. *Biochim Biophys Acta. Mol Cell Res.* (2008) 1673-80.

## FUNKTIONELLE KONSEQUENZEN MITOCHONDRIALER DNS-DELETIONEN IN HUMANEN HAUTFIBROBLASTEN

---

Majora, M., T. Wittkamp, B. Schuermann, M. Schneider, S. Grether-Beck, F. Bernerd, J. Krutmann und P. Schroeder; Düsseldorf

Deletionen der mitochondrialen DNS (mtDNS) werden als ein wichtiger Faktor bei der extrinsischen Hautalterung erachtet: in lichtgealterter Haut kommen sie verstärkt vor und sie können in-vitro und in-vivo durch UV-Bestrahlung hervorgerufen werden. Um zu untersuchen in wie weit mtDNS-Deletionen für strukturelle und funktionelle Veränderungen der Haut verantwortlich sind haben wir humane primäre Hautfibroblasten in 3D-Modellen, genauer dermalen Hautequivalenten verwendet. Die verwendeten Zellen von altersgleichen Spendern stammten entweder von Patienten mit Kearns-Sayre-Syndrom (KSS), die große Anteile der 4977bp großen mtDNS-Deletion „Common Deletion“ (CD) enthalten, oder von hautgesunden Freiwilligen.

Der Vergleich der Zellen im dermalen Hautequivalent während der ersten vier Tage der Kultivierung zeigt, dass KSS-Hautfibroblasten die Kollagenmatrix schneller und stärker kontrahieren als die normalen Fibroblasten. Dieser Unterschied ist bedingt durch die unterschiedlichen Niveaus an reaktiven Sauerstoffspezies in den untersuchten Zellen, denn sowohl die Verwendung des Antioxidants PBN als auch eine hypoxische Atmosphäre sind geeignet den Unterschied zwischen KSS- und normalen Fibroblasten signifikant zu verringern. Weitere Untersuchungen der beteiligten molekularen Mechanismen zeigten, dass Lysyloxidase (LOX), ein Enzym welches für die Quervernetzung von Kollagenfasern notwendig ist, in KSS-Zellen verstärkt exprimiert ist. Die Behandlung mit dem spezifischen LOX-Inhibitor  $\beta$ -aminopropionitril (BAPN) verringerte ebenfalls den Kontraktionsunterschied zwischen KSS- und normalen Fibroblasten.

Zusammenfassend legen unsere Befunde einen Kausalzusammenhang von mtDNS-Deletionen, ROS und erhöhter LOX-Aktivität nahe und unterstützen somit das Konzept, dass Deletionen der mtDNS zu funktionellen und strukturellen Veränderungen führen.

C. Q. Scheckhuber und H. D. Osiewacz; Frankfurt

Der filamentöse Pilz *Podospira anserina* ist durch eine limitierte Lebensspanne charakterisiert. Mitochondrien nehmen einen bedeutenden regulativen Einfluss auf den Alterungsprozess von *P. anserina*. Vor kurzem konnten wir zeigen, dass das Mitochondrien-Teilungsgen *PaDnm1* transkriptionell in seneszenten Wildstamm-Isolaten induziert wird. Dies korreliert mit einem starken Zerfall der Mitochondrien. Die Deletion von *PaDnm1* führt zu einer stark erhöhten Mitochondrienfusion, so dass der Zerfall dieser Organellen deutlich verzögert wird. *PaDnm1*-Deletionsstämme weisen eine deutlich verlängerte Lebensspanne auf. Diese Befunde deuteten auf eine wichtige Rolle der Mitochondriendynamik bei Alterungsprozessen von *P. anserina* hin. Die große Dynamamin-verwandte GTPase *PaDNM1* ist lediglich eine Komponente einer komplexen molekularen Maschinerie, die die mitochondriale Teilung und Fusion reguliert. Um den Einfluss weiterer Gene der Mitochondriendynamik auf den Alterungsprozess zu studieren, wurden transgene *P. anserina*-Stämme erstellt und charakterisiert, in denen die Expression diverser Fusions- und Teilungsgene wie z. B. *PaFzo1*, *PaMgm1*, *PaFis1* und *PaMdv1* verändert ist. Besondere Bedeutung haben hierbei fluoreszenzmikroskopischen Analysen (konfokale Laserscan-Mikroskopie), mit der die mitochondriale Morphologie in den transgenen Stämmen zuverlässig bestimmt werden kann.

Arnold, A., A. Hinze, M. Livrea und A. Stolzing; Leipzig

Classical mesenchymal stem cells (MSC) are frequently used as a basis for tissue engineering or cell therapy approaches, however they suffer from one major drawback, aging. We found that human, rat and mice MSC do decrease in numbers with age and show signs of cellular senescence. Cell culture expanded MSC do also age. We followed several approaches to minimise aging during in vitro expansion using hormesis mechanisms in young and old MSC. These strategies show some beneficial effects, however do not fully restore the quality of the MSC.

One other potential way to increase to potency of stem cells is reprogramming. Several ways to reprogram cells have been investigated and cell-cell fusion is one such strategy.

Here we fused mouse MSC and astrocytes. The parental MSC, astrocytes, and hybrids are analyzed for gene-expression, like pluripotent markers (sox-2, klf-4, nanog), astrocyte-specific genes (GFAP) and cell-cycle associated markers (c-myc, p53). Gene expression and proliferation capability in fused cells is altered.

The replacement of damaged tissue using reprogrammed cells can be a promising strategy to induce autologous tissue regeneration.

## IMPAIRED SURVIVAL AND UNEXPECTED PATHOLOGIES IN A MUTANT MOUSE MODEL WITH ECTOPIC EXPRESSION OF HUMAN POLY(ADP-RIBOSE) POLYMERASE-1

---

Mangerich, A., O. Popp, H. Scherthan, J. Diefenbach, U. Kloz, F. van der Hoeven und A. Bürkle; Konstanz, München, Heidelberg

Poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) exhibits a key role in the regulation of nuclear functions. By using NAD<sup>+</sup> as a substrate, PARP-1 modifies a plethora of nuclear proteins with the biopolymer poly(ADP-ribose), thereby regulating a variety of cellular processes such as genomic stability, gene transcription, and cell death. Its diverse functions on the cellular level are reflected by its contribution to multiple physiological and pathophysiological conditions on an organismal level.

We generated a novel mouse model with ectopic expression of the human-PARP-1 (hPARP-1) (Mangerich et al., *Transgenic Res.*, accepted), which exhibits a significantly higher poly(ADP-ribosyl)ation capacity than its rodent orthologue. In agreement with the higher poly(ADP-ribosyl)ation capacity of the human enzyme, genetically modified mouse embryonic stem cells, which do express human as well as murine-PARP-1, exhibit decreased basal NAD<sup>+</sup> levels, yet show a normal DNA repair capacity. Our current phenotypic analyses reveal that hPARP-1-expressing mice, which are on a mixed genetic background (B6x129P2), display impaired survival rates in a gene-dosage-dependent manner. By the age of 20 months, less than 20% of the wild-type littermate controls died, whereas 45% of heterozygous and more than 65% of the homozygous hPARP-1-expressing animals deceased. The impaired survival rates of these mice are accompanied with several pathological abnormalities such as adiposity, renal glomerulopathy, and enlargement of the spleen. Moreover hPARP-1-expressing mice show signs of premature aging such as sporadic kyphosis and impaired regenerative potential of the hair.

The evaluation of the molecular mechanisms leading to the observed phenotype of the human-PARP-1-expressing mice should contribute to further elucidate the role of PARP-1 in longevity and aging on an organismal level.

Frenzel, M., S. Zahnreich, C. Fournier und N.A. Dencher; Darmstadt

Evidence has accumulated for an increase of intracellular reactive oxygen species (ROS) in cells as response to irradiation. High levels of ROS induce damage at lipids, proteins and DNA. The main natural source of ROS is the respiratory chain. Mitochondria are both source and target of ROS induced damage. Mitochondria are the powerhouse for the generation of chemical energy (ATP), but are also involved in aging and various diseases. Our studies focus on radiation induced changes in the redox-state of cells, and in particular on the occurrence of changes in the mitochondrial proteome, especially of the inner mitochondrial membrane with the oxidative phosphorylation (OXPHOS) complexes.

We used human fibroblasts (WI38 and NHDF) and exposed them to X-rays. Radiation induced variations of the mitochondrial proteome, with the emphasis on the abundance, composition, post-translational modifications, structure and activity of membrane proteins as well as soluble proteins, were examined by native polyacrylamide gel electrophoresis (PAGE) techniques in combination with mass spectrometry. As analytical technique, blue-native PAGE separates not only individual proteins but also multi-subunit (membrane-) proteins, (membrane-) protein supercomplexes as well as interacting proteins in their native state.

After X-ray irradiation, mitochondria have been isolated immediately and upon 7 days. Radiation induced changes in protein abundance and oligomeric assembly were analysed. The emphasis of the discussion is alterations of the ATP-synthase (Complex V). In contrast to mitochondria of rat brain tissue, significant changes in the oligomeric assembly of the heat shock protein (HSP)60 were observed. Furthermore, after irradiation there was an increase of prohibitin - a chaperone involved in senescence, adhesion, cell proliferation, cancer and mitochondrial fusion. The X-ray induced alterations in the proteome will be discussed in relation to the ROS generated in the cell and detected by 2',7'-dichlorodihydrofluorescein (DCFH-DA).

Supported by EC FP6 to N.A.D. (MiMage: Role of Mitochondria in Conserved Mechanisms of Ageing) and BMBF 02S8497

Klotz, L.-O., P. Walter, B. Speckmann und H. Steinbrenner; Düsseldorf

Selenoprotein P (SeP) is the major selenoprotein in human plasma, serving the transport of selenium from the liver to extrahepatic tissues. Selenium supply confers stress resistance to SeP target tissues by stimulating the production of selenocysteine-containing antioxidant enzymes. We here demonstrate that SeP promoter activity in human HepG2 hepatoma cells is enhanced by overexpression of FoxO1a as well as of a constitutively active form of FoxO1a. Two FoxO-responsive elements on the human SeP promoter were identified and characterized by generation of point mutation and deletion constructs. Similarly, SeP mRNA was upregulated in response to activation of FoxO1a in rat hepatoma cells stably transfected with a hydroxytamoxifen-regulatable form of FoxO1a. Insulin, stimulating the phosphorylation and inactivation of FoxO1a via phosphoinositide 3-kinase (PI3K) and protein kinase B (Akt), suppressed SeP promoter activity and mRNA synthesis. This suppressive effect of insulin on SeP expression was attenuated by inhibitors of PI3K. FoxO-dependent regulation is also seen at the protein level and translates into fine-tuning of SeP production and secretion by insulin.

FoxO1a commonly interacts with the transcriptional coactivator peroxisomal proliferator activated receptor- $\gamma$  coactivator 1 (PGC-1 $\alpha$ ). Overexpression of PGC-1 $\alpha$  enhanced the stimulatory effect of FoxO1a on SeP promoter activity. Moreover, the PGC-1 $\alpha$ -inducing glucocorticoid dexamethasone strongly enhanced SeP mRNA levels and protein secretion in cultured rat hepatocytes, whereas insulin suppressed the stimulation of both PGC-1 $\alpha$  and SeP caused by dexamethasone treatment.

In conclusion, the selenoprotein P promoter is a target of the Akt/FoxO signal transduction cascade and SeP expression is regulated at the level of transcription by the forkhead box protein FoxO1a and the coactivator PGC-1 $\alpha$  in human and rat hepatoma cells as well as primary rat hepatocytes. As both FoxO and PGC factors are known regulators of fuel metabolism, we here establish a novel link between energy metabolism and selenium-dependent antioxidant defense.

Supported by Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn, SFB 728/B3

### References

Speckmann, B., Walter, P.L., Alili, L., Reinehr, R., Sies, H., Klotz, LO., and Steinbrenner, H.: Selenoprotein P expression is controlled through interaction of the coactivator PGC-1 $\alpha$  with FoxO1a and HNF-4 $\alpha$  transcription factors. *Hepatology*, in press.

Walter, P.L., Steinbrenner, H., Barthel, A., and Klotz, LO.: Stimulation of selenoprotein P promoter activity in hepatoma cells by FoxO1a transcription factor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 365: 316-321, 2008.

Höhn, A., T. Jung und T. Grune; Hohenheim

Die Alterung des Menschen steht schon längere Zeit im Focus verschiedener Forschungsrichtungen. Zur Erklärung der Mechanismen des Alterns wurden unterschiedliche Theorien aufgestellt u.a. die „free radical theory of aging“. Die Entstehung oxidativ geschädigter Proteine sowie die daraus resultierende Akkumulation des sogenannten „Alterspigments“ Lipofuscin nehmen in dieser Theorie eine zentrale Stellung ein.

Bei starker oxidativer Belastung einer Zelle oder bei einer ausreichend langen Zeitachse, besteht die Möglichkeit einer kovalenten Quervernetzung oxidierten Proteine, bevor diese durch Proteasen erkannt und abgebaut werden und unlösliche Aggregate bilden. Über die Zeit hinweg akkumuliert Lipofuscin vor allem im lysosomalen System, wo es enzymatische Kapazität in erfolglosen Abbauversuchen abzieht. Die Folge ist eine verzögerte Degradation oxidativ geschädigter Zellorganellen. Ein weiterer Aspekt seiner Cytotoxizität ist die Fähigkeit des Lipofuscins, das Proteasom zu inhibieren. Die Erkennung und der Abbau oxidativ modifizierter Proteine in der Zelle werden dadurch verzögert und gleichzeitig die Wahrscheinlichkeit weiterer Oxidation und kovalenter Quervernetzung erhöht.

Da es keine zellulären Mechanismen oder Systeme gibt, die dieses Material wieder aus der Zelle entfernen können, ist Lipofuscin einer der limitierenden Faktoren, die Zellalterung betreffend, und spielt vor allem in postmitotisch alternden Geweben eine Rolle. Beim Menschen somit vor allem in Nerven- und Muskelzellen, die, im Gegensatz zu mitotisch alternden Zellen, das Lipofuscin nicht durch Zellteilungen „verdünnen“ können.

Um die Eigenschaften und intrazellulären Wechselwirkungen von Lipofuscin zu untersuchen, ist ein artifizielles Modell hilfreich. Es ermöglicht u.a. (in vitro) Untersuchungen der Inhibition intrazellulärer Proteasen und Möglichkeiten des Abbaus. Daher entwickelten wir ein entsprechendes Modell und nutzten UV-Bestrahlung als Methode zur Herstellung von artifiziellem Lipofuscin aus Erythrozytenmembranen.

## EVALUIERUNG VON MARKERKANDIDATEN ZUR DIAGNOSE VON MORBUS ALZHEIMER IN LIQUOR

---

Karl, J., V.-P. Grunert, K. Hager, M. Kenklies, M. Riepe, W. Rollinger, H. Tumani, C. von Arnim, N. Wild und W. Zolg; Penzberg, Hannover, Ulm

### Problemstellung

Die Diagnose von Morbus Alzheimer ist nur durch eine aufwändige psychometrische Testung mit einer Zuverlässigkeit von ca. 90% möglich. Ziel der Studie war die Bewertung bekannter und neuer Marker in Liquor mit folgender Fragestellung: a) Diagnose von Morbus Alzheimer in frühen Stadien und b) Differenzierung von Alzheimer von anderen Demenzerkrankungen.

### Methoden

Neben den etablierten Markern A $\beta$ 42 und tau wurden p-tau-181 und Osteopontin in einem Kollektiv von 830 Liquorproben (258 Alzheimer, 113 neurologische Kontrollen, 166 kognitiv normale Kontrollen, 148 andere Demenzerkrankungen und 145 MCI-Patienten) vermessen. Zur Verbesserung der klinischen Aussage wurde auch die Kombination der 4 Marker bewertet.

### Ergebnisse

Der beste Einzelmarker zur Detektion von Alzheimer und MCI ist das tau-Protein. Durch Bestimmung des Phospho-tau-Proteins konnte nur eine leicht verbesserte Spezifität bei etwas geringerer Sensitivität erzielt werden. Die klinische Performance von Osteopontin ist deutlich schlechter als die der drei anderen Proteine. Die beste diagnostische Performance konnte durch die Kombination von A $\beta$ -42 und p-tau-181 erreicht werden. Der Marker Osteopontin konnte leider keinen additiven Beitrag zu dieser Markerkombination leisten. Durch die Anwendung eines optimalen Algorithmus kann die Sensitivität im Vergleich zur einfachen Quotientenbildung noch leicht verbessert werden.

### Schlußfolgerung

Durch Kombination der Marker A $\beta$ 42 und p-tau-181 kann bei einer Spezifität von 90% eine Sensitivität von 75% erreicht werden. Die Messung dieser beiden Marker in Liquor führt somit zu einer sehr guten klinischen Performance, die bei der Diagnose von Morbus Alzheimer hilfreich eingesetzt werden kann.

## FUNCTIONAL RECOVERY AFTER STROKE THROUGH ENHANCEMENT OF THE ENDOGENOUS NEUROGENESIS IN AGED RATS

---

Poehlke C, A.T. Balseanu, S. Huebner, C. Dunoiu, C. Kessler, A. Popa-Wagner; Greifswald

**PURPOSE:** After an ischemic insult old rats are more affected than young rats. At the same time the post stroke cellular and molecular events run in different ways between aged and young rats. For these reasons we believe that the stroke model with aged rats is more appropriate to rehabilitation studies than with young rats.

**METHODS:** In adult rats the endogenous neurogenesis is maintained in the gyrus dentatus of the hippocampus and could be used to raise the chances for a better outcome. For this purpose we induced stroke in three groups of aged rats. The first experimental group was treated eight weeks before stroke with pentylentetrazole (PTZ), a known Neurogenesis enhancer, in two subconvulsive doses. A second experimental group was in contrast to the first group treated one week post stroke. The third group was not treated with PTZ and forms the control group. After the MCAO operation the rats were studied with numerously motoric, sensoric and memory tests. After a survival time of seven weeks we assayed the genetic and protein expression of the brains for neurogenesis. This was realized by cRNA oligo arrays and proteomics.

**RESULTS:** Our short-term results of the enhanced post stroke neurogenesis showed an improved performance in the T-Maze (labyrinth) test which reflects the activity of the memory, and a better performance on the inclined plane. The testing on the rotarot and the Adhesive tape removal showed no improvement.

**CONCLUSIONS:** The behavioral testing gives the hint that a preventive neurogenesis is not helpful. In contrast to this we suppose an enhanced post stroke neurogenesis raises the chances for a better outcome. For this purpose we will analyze the brain tissues with genomics and proteomics.

## SENSOMOTORISCHE, MOTORISCHE UND KOGNITIVE LEISTUNGSVORTEILE BEI LANGJÄHRIGEN TÄNZERN HOHEN ALTERS

---

Kolankowska, I., T. Kalisch und H. R. Dinse, Bochum

Eine mit Reizen angereicherte Umgebung („enriched environment“) verzögert den altersabhängigen Abbau im somatosensorischen Kortex und verbessert sensomotorische Fähigkeiten bei alten Ratten. Eine Anreicherung fordert sensorische, motorische und kognitive Fähigkeiten und stärkt eine Vielzahl von Verhalten, einschließlich Lernen, soziale Interaktion, Bewegung und Erkundung. Dabei ist ein breites Spektrum an morphologischen, molekularen und physiologischen Prozessen im Gehirn betroffen.

Auf der Suche nach „angereicherter Umgebung“ für ältere Menschen, untersuchten wir die Auswirkung des langjährigen, regelmäßigen Tanzens bei gesunden älteren Probanden (im Alter von 65 bis 84 Jahre, durchschnittlich 72,4 Jahre, n=24). Die Ergebnisse der Tänzergruppe wurden mit einer Kontrollgruppe (gleichen Alters und Bildung) verglichen, die in ihrer Freizeit keinerlei sportlichen Aktivitäten nachgegangen ist. Das Tanzen wurde ausgewählt, da es neben einfacher körperlicher Betätigung auch emotionale, soziale, akustische sowie musikalische Elemente enthält. Um die Leistung der Gruppen in verschiedenen Bereichen zu bewerten, haben wir ein breites Spektrum an Tests angewendet. Wir untersuchten die taktile 2-Punkt-Diskriminationsschwelle, haptische Objekterkennung, Absolutberührungsschwelle, Multiple-Choice-Reaktionszeiten, feinmotorische Leistung, Körperhaltung, Gleichgewicht und die allgemeine Beweglichkeit (Romberg-Test, Timed Up&Go), Aufmerksamkeit und nonverbale Intelligenz (RAVEN Standard Progressive Matrizen-Test). Zusätzlich wurde auch eine elektrophysiologische Untersuchung, somatosensorisch evozierte Potentiale (SEP), durchgeführt. Die Gruppe der älteren Tänzer zeigte in fast allen Tests eine bessere Leistung im Vergleich zu der Kontrollgruppe der Nicht-Tänzer. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass ältere Probanden mit einer langjährigen, tänzerischen Aktivität deutlich bessere Leistung bei einer Vielzahl von einfachen bis zu sehr komplexen kognitiven, sensorischen und motorischen Aufgaben zeigen. Es bleibt zu klären, ob die hervorragende Leistung der älteren Tänzer auf die Tanzaktivität selbst zurückzuführen ist, oder ob eine spezifische Subpopulation existiert, die ohnehin physisch aktiver und leistungsfähiger ist, und ihre Freizeit dementsprechend gestaltet (und in unserem Fall einer tänzerischen Aktivität nachgeht).

Vömel, Th.; Dortmund

In Geriatriischen Abteilungen in NRW beträgt die Mortalität der stationären Patienten konstant ca 8%. In der Abteilung für Innere Medizin – Geriatrie des Hüttenhospitals (ohne Tagesklinik und Intensivstation) ebenso. Weitere mögliche Kriterien für palliativmedizinischen Interventionsbedarf sind Tumorerkrankungen, Schmerztherapie, weit fortgeschrittene Erkrankungen des Herzens und der Lunge, sowie fortgeschrittene Demenzerkrankungen.

Um palliativmedizinischen Interventionsbedarf zu objektivieren benötigen die o.g. Indikatoren zusätzliche Kriterien, da die Erkrankungen allein verständlicherweise nicht als Indikatoren geeignet sind.

Komplett fehlende Mobilität und notwendige Hilfestellung beim Trinken und Essen haben sich in der Vergangenheit bei schweren Demenzen als Indikatoren für eine sehr kurze Überlebenszeit gezeigt. Beide Indikatoren lassen sich im Geriatriischen Assessment bei stationärer Aufnahme quantifizieren.

Palliativmedizinischer Interventionsbedarf ist relativ einfach über die Notwendigkeit einer Schmerztherapie zu quantifizieren. Dies trifft aber nur für Patienten mit Tumorerkrankungen zu. Da diese in der Geriatrie bei den Hauptdiagnosen nur 4% ausmachen, ist es sinnvoll andere (weichere) Kriterien mit ein zu beziehen. Dies wären z.B. die Durchführung spezieller physiotherapeutischer Maßnahmen incl. Schluck- und Esstherapie. Therapieverzicht ist nicht zur Objektivierung von palliativmedizinischer Intervention geeignet.

Die Häufigkeit der genannten Diagnosekomplexen beträgt 69% aller Hauptdiagnosen der im Hüttenhospital behandelten Patienten. Die Kriterien fehlende Mobilität und Hilfestellung beim Trinken und Essen sind bei diesen Patienten insgesamt zu 28% erfüllt.

Bei diesen Patienten wurden in 93% der Fälle spezielle Physiotherapie durchgeführt, sodass bei insgesamt ca. 20% aller in einer geriatriischen Abteilung behandelten Patienten ggf. auch palliativmedizinischer Interventionsbedarf vorliegt.

Die Durchführung von Schlucktherapie mit 78% war die am häufigsten durchgeführte Therapie. Diese Therapie wird aber auch zu 42% bei den Patienten durchgeführt, bei denen es keinen palliativmedizinischen Interventionsbedarf gibt. Die basale Stimulation (Anteil 14%) wurde allerdings bei ca. 99% der Patienten mit palliativmedizinischem Interventionsbedarf durchgeführt. Patienten die nur im Rahmen der Physiotherapie mit sog. Kontrakturprophylaxen behandelt wurden (Anteil 23%) betrug der Anteil der Patienten mit palliativmedizinischem Interventionsbedarf 88%.

Aus diesen beiden Kriterien ergibt sich somit statistisch ein Anteil von ca. 16% aller in einer in einer geriatriischen Abteilung behandelten Patienten, bei denen ein palliativmedizinischen Interventionsbedarf vorlag.

Zusammenfassend ergibt sich aus den vorgelegten Zahlen, dass der Bereich der Palliativmedizin in der Geriatrie im stationären Bereich einen nicht zu unterschätzenden Stellenwert hat.

Hager, K., Hannover

Einleitung: Methicillinresistente bzw. oxacillinresistente Staphylokokken (MRSA bzw. ORSA) stellen in geriatrischen Kliniken ein großes Problem dar. Die Prävalenz von Patienten mit MRSA liegt im internationalen Vergleich zwischen 1 und 50% und ist damit wesentlich größer als auf Normalstationen.

Fragestellung: Mit der vorliegenden Studie sollte die Prävalenz von MRSA in der Klinik für Medizinische Rehabilitation und Geriatrie sowie Ursachen und Folgen für die Klinik und die Patienten ermittelt werden.

Methodik: Dazu wurden seit Jahresbeginn 2008 bei allen neuen Patienten der Klinik Nasen-Rachenabstriche durchgeführt und die Daten von 1.1. bis 30.006.2008 ausgewertet.

Ergebnisse: Von 800 aufgenommenen Patienten in diesem Zeitraum hatten 33 einen MRSA-Keim in Nase oder Rachen bzw. an anderen Stellen. Bei 87,9% war das Vorhandensein des Keims vorher nicht bekannt. Bei 72,7% wurde der Keim in den ersten zwei Tagen nachgewiesen, kann also als importiert gelten, bei 27,3% wurde der Keim danach nachgewiesen, muss also als nosokomial gelten. Die Erstdiagnose sowie die nosokomial erworbenen Nachweise erstreckten sich über alle Monate.

Diskussion: Die MRSA Prävalenz bei Aufnahme (MRSA-Fälle pro 100 aufgenommene Patienten) lag 10-fach über dem Bundesdurchschnitt, die mittlere tägliche MRSA Last (MRSA-Patiententage pro 100 Patiententage) immerhin noch 5-fach, die MRSA-Tage-assoziierte nosokomiale MRSA-Rate (nosokomiale MRSA-Fälle pro 1000 MRSA-Patiententage) hingegen betrug nur die Hälfte des Bundesdurchschnitts.

Zusammenfassung: Die Belastung mit MRSA-Patienten lag in der Geriatrie damit sehr viel höher als im Bundesdurchschnitt. Die damit einhergehenden Belastungen für die Klinik sowie für den individuellen Patienten sind ebenfalls sehr groß. Die nosokomial erworbenen Fälle hingegen liegen deutlich unter dem Bundesdurchschnitt, so dass das Hygienemanagement in der Klinik akzeptabel sein muss.

ADRESSENVERZEICHNIS DER AUTOREN  
(Zahlen weisen auf die Seite der Kurzfassung hin)

<b>Referent</b>	<b>Seite</b>
<b>Dr. C. von Arnim</b> Universität Ulm, Poliklinik für Neurologie Steinhövelstr. 1, D-89075 Ulm	17
<b>Dr. A. Arnold</b> Fraunhofer Institute for Cell Therapy and Immunology, Perlickstraße 1, 04103 Leipzig	12
<b>Dr. A.T. Balseanu</b> Klinik für Neurologie, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald Ellernholzstr. 1-2, D-17487 Greifswald	18
<b>Prof. Dr. A. Baniahmad</b> Institute of Human Genetics and Anthropology, Medical Faculty University Jena; 07740 Jena, Germany	9
<b>Dr. Y. Begus-Nahrman</b> Institute of Molecular Medicine and Max-Planck-Research-Group on Stem Cell Ag- ing, University of Ulm Albert-Einstein-Allee 11, 89081 Ulm, Germany	7
<b>Dr. F. Bernerd</b> Molekulare Alternsforschung, IUF (Institut für Umweltmedizinische Forschung), Heinrich Heine Universität Düsseldorf gGmbH, Auf'm Hennekamp 50, 40225 Düsseldorf	10
<b>Prof. Dr. A. Bürkle</b> University of Konstanz, Molecular Toxicology, Jacob-Burckhardt-Str. 31, 78464 Konstanz, Germany	13
<b>Dr. R.A. Choudhury</b> Institute of Molecular Medicine and Max-Planck-Research-Group on Stem Cell Aging, University of Ulm Albert-Einstein-Allee 11, 89081 Ulm, Germany	7
<b>Prof. Dr. N.A. Dencher</b> Physical Biochemistry, Department of Chemistry, Technische Universität Darmstadt, 64287 Darmstadt, Germany	14
<b>Dr. J. Diefenbach</b> University of Konstanz, Molecular Toxicology, Jacob-Burckhardt-Str. 31, 78464 Konstanz, Germany	13

<b>Dr. N. Dietlein</b>	8
Institute of Molecular Medicine and Max-Planck-Research-Group on Stem Cell Aging, University of Ulm Albert-Einstein-Allee 11, 89081 Ulm, Germany	
<b>Priv.-Doz. Dr. H.R. Dinse</b>	19
Institut für Neuroinformatik, Neural Plasticity Lab., Ruhr-Universität Bochum, 44780 Bochum, Germany	
<b>Dr. C. Dunoiu</b>	18
Klinik für Neurologie, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald Ellernholzstr. 1-2, D-17487 Greifswald	
<b>Dr. B. Epe</b>	8
Institute of Pharmacy. Johannes Gutenberg Universität Mainz D-55099 Mainz	
<b>Dr. G. von Figura</b>	8
Institute of Molecular Medicine and Max-Planck-Research-Group on Stem Cell Aging, University of Ulm Albert-Einstein-Allee 11, 89081 Ulm, Germany Department of Internal Medicine I, University of Ulm, Germany	
<b>Dr. C. Fournier</b>	14
Gesellschaft für Schwerionenforschung mbH, D-64291 Darmstadt	
<b>Dipl. Biol. M. Frenzel</b>	14
Physical Biochemistry, Department of Chemistry, Technische Universität Darmstadt, 64287 Darmstadt, Germany	
<b>Dr. M. Fusser</b>	8
Institute of Pharmacy. Johannes Gutenberg Universität Mainz D-55099 Mainz	
<b>Dr. F. Goeman</b>	9
Institute of Human Genetics and Anthropology, Medical Faculty University Jena; D-07740 Jena	
<b>Dr. A. Gompf</b>	7
Institute of Molecular Medicine and Max-Planck-Research-Group on Stem Cell Aging, University of Ulm Albert-Einstein-Allee 11, 89081 Ulm, Germany	
<b>Dr. S. Grether-Beck</b>	10
Molekulare Alternsforschung, IUF (Institut für Umweltmedizinische Forschung), Heinrich Heine Universität Düsseldorf gGmbH, Auf'm Hennekamp 50, D-40225 Düsseldorf	

<b>Prof. Dr. T. Grune</b> Institut für Biologische Chemie und Ernährungswissenschaft, Universität Hohenheim, Garbenstr. 28, D-70593 Stuttgart	16
<b>Dr. V.-P. Grunert</b> Roche Diagnostics GmbH, Biostatistics, Nonnenwald 2, D-82377 Penzberg	17
<b>Dr. L.M. Guachalla</b> Institute of Molecular Medicine and Max-Planck-Research-Group on Stem Cell Ag- ing, University of Ulm Albert-Einstein-Allee 11, 89081 Ulm, Germany International M.D./Ph.D. Program, Medical School Hannover, Germany	8
<b>Prof. Dr. med. K. Hager</b> Klinik für med. Rehabilitation und Geriatrie Diakoniekrankenhaus Henriettenstiftung gGmbH Schwemannstraße 19, D-30559 Hannover	17, 21
<b>Dr. A. Hinze</b> Fraunhofer Institute for Cell Therapy and Immunology, Perlickstraße 1, 04103 Leipzig	12
<b>Dipl. Ing. F. van der Hoeven</b> German Cancer Research Center (DKFZ), Transgenic Core Facility, Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg, Germany	13
<b>Dipl.-Chem. A. Höhn</b> Institut für Biologische Chemie und Ernährungswissenschaft, Universität Hohenheim, Garbenstr. 28, D-70593 Stuttgart	16
<b>Dr. S. Huebner</b> Klinik für Neurologie, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald Ellernholzstr. 1-2, D-17487 Greifswald	18
<b>Dr. Z. Ju</b> Institute of Molecular Medicine and Max-Planck-Research-Group on Stem Cell Ag- ing, University of Ulm Albert-Einstein-Allee 11, 89081 Ulm, Germany Institute of Laboratory Animal Sciences and Max-Planck-Partner Group on Stem Cell Aging, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China	7, 8
<b>Dr. T. Jung</b> Institut für Biologische Chemie und Ernährungswissenschaft, Universität Hohenheim, Garbenstr. 28, D-70593 Stuttgart	16

<b>Dr. T. Kalisch</b> Institut für Neuroinformatik, Neural Plasticity Lab., Ruhr-Universität Bochum, 44780 Bochum, Germany	19
<b>Dr. J. Karl</b> Roche Diagnostics GmbH, New Technologies, Nonnenwald 2, D-82377 Penzberg	17
<b>Dipl.-Päd. M. Kenklies</b> Klinik für med. Rehabilitation und Geriatrie Diakoniekrankenhaus Henriettenstiftung gGmbH Schwemannstraße 19, D-30559 Hannover	17
<b>Prof. Dr. med. Ch. Kessler</b> Klinik und Poliklinik für Neurologie, EMA-Universität Greifswald Ellernholzstrasse 2, D-17487 Greifswald	18
<b>Prof. Dr. L.-O. Klotz</b> Institut für umweltmedizinische Forschung (IUF) an der Heinrich-Heine-Universität Auf'm Hennekamp 50, D-40225 Düsseldorf	15
<b>Dipl. Ing. U. Kloz</b> German Cancer Research Center (DKFZ), Transgenic Core Facility, Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg, Germany	13
<b>Dr. N.R. Kodandaramireddy</b> Institute of Molecular Medicine and Max-Planck-Research-Group on Stem Cell Ag- ing, University of Ulm Albert-Einstein-Allee 11, 89081 Ulm, Germany	7
<b>Dipl.-Biol. I. Kolankowska</b> Institut für Neuroinformatik, Neural Plasticity Lab., Ruhr-Universität Bochum, 44780 Bochum, Germany	19
<b>Prof. Dr. J. Krutmann</b> Molekulare Alternsforschung, IUF (Institut für Umweltmedizinische Forschung), Heinrich Heine Universität Düsseldorf gGmbH, Auf'm Hennekamp 50, 40225 Düsseldorf	10
<b>Dr. S. Kyrilenko</b> Department of Biosciences, University Kuopio, Finland Institute of Human Genetics and Anthropology, Medical Faculty University Jena; 07740 Jena	9

<b>Dr. A. Lechel</b>	7
Institute of Molecular Medicine and Max-Planck-Research-Group on Stem Cell Aging, University of Ulm Albert-Einstein-Allee 11, 89081 Ulm	
<b>Dr. M. Livrea</b>	12
Fraunhofer Institute for Cell Therapy and Immunology, Perlickstraße 1, 04103 Leipzig	
<b>Dr. M. Majora</b>	10
Molekulare Alternsforschung, IUF (Institut für Umweltmedizinische Forschung), Heinrich Heine Universität Düsseldorf gGmbH, Auf'm Hennekamp 50, 40225 Düsseldorf	
<b>Dr. A. Mangerich</b>	13
University of Konstanz, Molecular Toxicology, Jacob-Burckhardt-Str. 31, 78464 Konstanz, Germany	
<b>Prof. Dr. H.D. Osiewacz</b>	11
Johann W. Goethe-Universität, Institut für Molekulare Biowissenschaften, Molekulare Entwicklungsbiologie, Max-von-Laue-Str. 9, 60438 Frankfurt am Main	
<b>Dr. K. Otto</b>	9
Institute of Human Genetics and Anthropology, Medical Faculty University Jena; 07740 Jena	
<b>Dr. C. Poehlke</b>	18
Klinik für Neurologie, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald Ellernholzstr. 1-2, 17487 Greifswald	
<b>Prof. Dr. rer. nat. A. Popa-Wagner</b>	18
Klinik für Neurologie, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald Ellernholzstr. 1-2, 17487 Greifswald	
<b>O. Popp</b>	13
University of Konstanz, Molecular Toxicology, Jacob-Burckhardt-Str. 31, 78464 Konstanz, Germany	
<b>Prof. Dr. M. Riepe</b>	17
Department für Psychiatrie und Psychotherapie II, Universität Ulm, Bezirkskliniken Schwaben, Ludwig-Heilmeyer-Str. 2, D-89312 Günzburg	
<b>Dr. W. Rollinger</b>	17
Roche Diagnostics GmbH, New Technologies, Nonnenwald 2, D-82377 Penzberg	

<b>Prof. Dr. K.L. Rudolph</b> Institute of Molecular Medicine and Max-Planck-Research-Group on Stem Cell Aging, University of Ulm Albert-Einstein-Allee 11, 89081 Ulm, Germany	7, 8
<b>Dr. C.Q. Scheckhuber</b> Johann W. Goethe-Universität, Institut für Molekulare Biowissenschaften, Molekulare Entwicklungsbiologie, Max-von-Laue-Str. 9, D-60438 Frankfurt am Main	11
<b>Prof. Dr. H. Scherthan</b> Bundeswehr, Institute of Radiobiology, Neuherbergstr. 11, 80937 München, Germany	13
<b>M. Schneider</b> Molekulare Alternsforschung, IUF (Institut für Umweltmedizinische Forschung), Heinrich Heine Universität Düsseldorf gGmbH, Auf'm Hennekamp 50, D-40225 Düsseldorf	10
<b>Dr. P. Schroeder</b> Molekulare Alternsforschung, IUF (Institut für Umweltmedizinische Forschung), Heinrich Heine Universität Düsseldorf gGmbH, Auf'm Hennekamp 50, D-40225 Düsseldorf	10
<b>B. Schuermann</b> Molekulare Alternsforschung, IUF (Institut für Umweltmedizinische Forschung), Heinrich Heine Universität Düsseldorf gGmbH, Auf'm Hennekamp 50, D-40225 Düsseldorf	10
<b>Dr. Z. Song</b> Institute of Molecular Medicine and Max-Planck-Research-Group on Stem Cell aging, University of Ulm Albert-Einstein-Allee 11, 89081 Ulm, Germany	8
<b>Dr. B. Speckmann</b> Institut für Biochemie und Molekularbiologie I, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Auf'm Hennekamp 50, D-40225 Düsseldorf	15
<b>Dr. H. Steinbrenner</b> Institut für Biochemie und Molekularbiologie I, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf Auf'm Hennekamp 50, D-40225 Düsseldorf	15
<b>Dr. A. Stolzing</b> Fraunhofer Institute for Cell Therapy and Immunology, Perlickstraße 1, 04103 Leipzig	12

<b>Dr. H. Tumani</b> Universität Ulm, Poliklinik für Neurologie Oberer Eselsberg 45, D-89081 Ulm	17
<b>Priv.-Doz. Dr. med. Th. Vömel</b> Hüttenhospital, Abteilung für Innere Medizin/Geriatrie Am Marksbach 28, D-44269 Dortmund	20
<b>Dr. P. Walter</b> Institut für umweltmedizinische Forschung (IUF) an der Heinrich-Heine-Universität Auf'm Hennekamp 50, D-40225 Düsseldorf	15
<b>Dr. N. Wild</b> Roche Diagnostics GmbH, New Technologies, Nonnenwald 2, D-82377 Penzberg	17
<b>Dr. T. Wittkamp</b> Molekulare Alternsforschung, IUF (Institut für Umweltmedizinische Forschung), Heinrich Heine Universität Düsseldorf gGmbH, Auf'm Hennekamp 50, D-40225 Düsseldorf	10
<b>Dr. S. Zahnreich</b> Gesellschaft für Schwerionenforschung mbH, D-64291 Darmstadt	14
<b>Dr. W. Zolg</b> Roche Diagnostics GmbH, New Technologies, Nonnenwald 2, D-82377 Penzberg	17