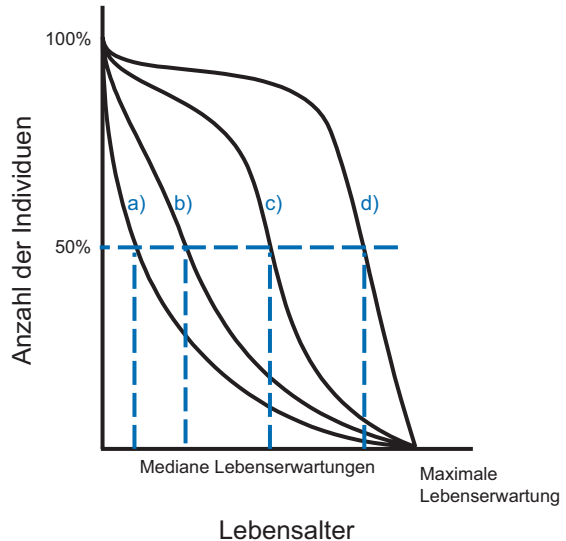


2.1 Demographische, gesellschaftliche und gesundheitliche Aspekte

Oft wird in verschiedenen Medien die Botschaft verbreitet, dass der Mensch immer älter würde und dass die Lebenserwartung der Menschheit permanent steige. Mit diesen Aussagen ist vorsichtig umzugehen, da hier zwischen der maximalen Lebenserwartung des Menschen (also einer biologischen Art) und der mittleren Lebenserwartung einer Bevölkerung (oder Bevölkerungsgruppe) zu unterscheiden ist. In der Abb. 2.1 sind Überlebenskurven verschiedener Kohorten einer Art (a–d) in Form der sogenannten Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Diese Kurven geben an, wie viel Individuen einer Kohorte zu der angegebenen Zeit noch leben. Da es sich um Individuen einer Art handelt ist die maximale Lebenserwartung gleich. Unterschiedlich ist nur die Wahrscheinlichkeit von wie vielen Individuen diese annähernd erreicht wird. Ein Maß dafür ist die mittlere (oder auch mediane) Lebenserwartung. Diese steigt in den Kohorten von a) nach d) an (Abb. 2.1), obwohl die maximale Lebenserwartung gleich bleibt. Die mittlere Lebenserwartung nähert sich von a) nach d) immer mehr der maximalen Lebenserwartung an, wird diese aber nie überschreiten.

Heute gelten 122 Jahre als die maximale Lebenserwartung des Menschen, ein Alter das nur von der Französin Jeanne Calmet erreicht wurde. Alle Aussagen, dass Personen älter als 122 Jahre geworden sind, sind unbewiesen, häufig weil sich die entsprechenden Geburtsdaten nicht nachweisen ließen. Auch wenn ein Alter von über 120 Jahren bisher nur einmal erreicht wurde, gibt es dennoch auf der Welt heute überall hochbetagte (100 Jahre und älter) Menschen, obwohl extrem Hochbetagte (über 110 Jahre) sehr selten sind. Damit kann man heute davon ausgehen, dass die maximale Lebenserwartung des Menschen etwa 120 Jahre beträgt. Diese maximale Lebenserwartung ist mehr oder weniger feststehend für eine Art (bzw.

Abb. 2.1 Zusammenhang von maximaler und medianer Lebenserwartung



für einen bestimmten genetischen Pool einer Art). Es gibt somit keine Evidenz, dass sich das maximale Lebensalter des Menschen ändert.

Im Gegensatz dazu ist die mediane (oder mittlere) Lebenserwartung nicht festgeschrieben. Sie bezeichnet das Alter, dass 50 % der Individuen einer Bevölkerung erreichen. Somit gibt sie die 50 %-ige Wahrscheinlichkeit für ein Individuum einer Population an, dieses Alter zu erreichen. Die mediane Lebenserwartung kann erheblichen Schwankungen unterliegen. Diese Variationen hängen von der Lebenssituation, der Ernährung, der medizinischen Versorgung, Seuchenkontrolle und anderen Faktoren ab. In den Industrieländern verzeichnen wir einen ständigen Anstieg der medianen Lebenserwartung. Mit anderen Worten, die mediane Lebenserwartung nähert sich der maximalen (feststehenden) an. Von Bedeutung ist, dass auch die mittlere Lebenserwartung der Menschen über viele Jahrhunderte nahezu konstant blieb. Sie lag im Durchschnitt zwischen 25 und 40 Jahren. Mit Beginn der Industrialisierung begann die mediane (mittlere) Lebenserwartung zu steigen, vor allem mit der Entwicklung der Wissenschaft und der Umsetzung ihrer Ergebnisse in die Praxis. Das betrifft vor allem die Seuchenbekämpfung durch Impfungen und sanitäre Entwicklungen (vor allem in den Städten), die Bekämpfung der Tuberkulose, die Entwicklung von Antibiotika, sowie die verbesserte Versorgung mit Nahrungsmitteln. Vor allem die bedeutenden Erfolge in der Bekämpfung der Infektionskrankheiten trugen zu dieser Entwicklung bei. Dieser Trend wird heute durch die Entwicklung der Medizin weiter vorangetrieben.

Interessanterweise ist der Anstieg der Lebenserwartung über ein Alter von 60 oder 70 Jahren hinaus mit dem verbreiteten Erscheinen neuer Erkrankungen, den altersassoziierten, verbunden. Der Grund dafür scheint zu sein, dass die biologische Evolution nur in einem Lebensbereich greift, der für die Erzeugung und Aufzucht der Nachkommen erforderlich ist. Es scheint, dass in evolutionären Zeiträumen nur auf Merkmale selektiert wird, von denen die Nachkommen einen Nutzen haben, d. h. die genetisch, epigenetisch oder durch Lernen weitergegeben werden können. Ist dieser Prozess abgeschlossen, hat das Weiterleben des Elternorganismus biologisch keine Bedeutung mehr, ja im Prinzip ist der alte Organismus zum Konkurrenten für Nahrungsmittel und Lebensraum geworden. Aus diesem Grund erfolgte die Selektion auf Merkmale für Überleben und Gesunderhaltung nur bis zu einem bestimmten Alter, wird ein höheres Lebensalter erreicht, kommt es häufig zu Verschleißerscheinungen und Erkrankungen. Zu diesen Erkrankungen gehören Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Osteoporose, Diabetes mellitus, Krebsleiden und neurodegenerative Erkrankungen. Somit ist der Zuwachs der Lebenserwartung nicht unbedingt mit einem gleichzeitigen Anstieg guter Lebensqualität assoziiert (Villeponteu et al. 2000). Es ist möglich, dass die gewonnenen Lebensjahre in mäßiger oder schlechter Lebensqualität verbracht werden. Diese erhöhte Morbidität ist wiederum mit erheblichem medizinischem Betreuungsaufwand und damit gesellschaftlichen Kosten verbunden. Andererseits, gibt es eine breite Variation in der Fitness der älteren Population. Diese reicht von fitten, körperlich aktiven und gesunden Personen bis hin zu extrem schwachen, völlig abhängigen, pflegebedürftigen Personen mit chronischen Erkrankungen und erheblichen Behinderungen. Dies zeigt zum einen, dass ein fittes Alter möglich ist, und zum anderen, dass individuelle Verhaltensweisen zur Gesunderhaltung beitragen. Dazu gehört neben sportlich, aktiven Lebensweisen auch eine gesunde Ernährung (Haller et al. 2013).

Nicht unberücksichtigt darf dabei bleiben, dass ein Organismus während des Lebens ständigen Veränderungen unterliegt, so dass man davon ausgehen kann, dass ein alter Organismus im Vergleich zu jüngeren andere Bedürfnisse und Anforderungen hat. So ist gezeigt worden, dass sich die Körperzusammensetzung des Menschen mit zunehmendem Alter ändert.

2.2 Biologie des Alterns

Im Laufe der Entwicklung der Altersforschung wurde eine Vielzahl von wissenschaftlichen Theorien über die biologischen Grundlagen des Alterns formuliert und oft auch wieder verworfen (Merker et al. 2001). Oft wurden existierende Standpunkte nur leicht modifiziert, konkretisiert oder neu formuliert. Im Wesentlichen

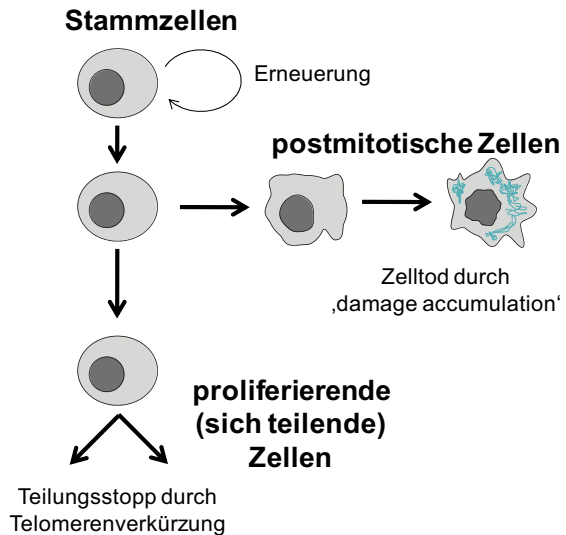
lassen sich Alterstheorien in zwei Gruppen zusammenfassen. Zum einen gibt es Annahmen, die davon ausgehen, dass das Altern entsprechend eines biologischen (genetischen) Programms abläuft, d. h. mit anderen Worten, die Lebenserwartung eines Individuums auf Grund seiner genetischen Disposition vorherbestimmt. Das scheint zu stimmen ist, da verschiedene Arten verschiedene Lebenserwartungen haben. Die andere Gruppe der Alterstheorien geht davon aus, dass die Umwelt, also exogen auf einen Organismus einwirkende Faktoren, den Alterungsprozess bestimmen. Auch dies scheint mit den Beobachtungen des täglichen Lebens übereinzustimmen, da nicht alle Menschen gleich alt werden. Man geht heute davon aus, dass die Lebenserwartung eines Organismus durch die Umwelt bestimmt wird, die auf eine definierte genetische Ausstattung trifft. Dazu kommt noch ein sogenanntes „stochastisches Element“. Dieses ist bisher wenig untersucht, kann aber erklären, dass genetisch identische Versuchstiere unter absolut gleichen Lebensbedingungen, ein unterschiedliches Alter erreichen.

Jahrelang wurde versucht, verschiedenste Gene der Langlebigkeit zu finden. Keiner dieser Versuche war erfolgreich, obwohl einige Genveränderungen unter Versuchsbedingungen mit einer Stoffwechsellage verbunden sein können, die zu einer höheren Lebenserwartung führt. Auf der anderen Seite können viele Genveränderungen, oft durch den Ausbruch von Erkrankungen, zu einer Verkürzung der Lebenserwartung führen. In jedem Fall ist die Umwelt, bestehend aus Lebensraum, Lebensstil und Ernährung ein bestimmender Faktor der Lebenserwartung. So konnten Zwillings- und Familienstudien zeigen, dass die genetische Disposition nur mit etwa 25 % zur Langlebigkeit beiträgt.

Biologisch scheinen nur einige wenige molekulare Prozesse an den altersbedingten Veränderungen des Organismus beteiligt zu sein. Auf Organismen- und Organebene gehören dazu der Verlust von Zellen oder Zellvolumen, medizinisch als Organatrophie bezeichnet, die Funktionsveränderung von Zellen, die man unter Seneszenz zusammenfasst, die Anhäufung von nicht-reparablen Mutationen in der DNS von Zellen, sowie die Ablagerung von nicht-funktionellen Proteinen im Gewebe.

In den letzten Jahren hat die Theorie der Telomerenverkürzung besondere Aufmerksamkeit erhalten (Xi et al. 2013). Als Telomere werden sich häufig wiederholende, Guanin-reiche Sequenzen am Ende linearer Chromosomen bezeichnet, die keine genetische Information enthalten und sich bei jeder Zellteilung verkürzen. Biochemisch kann der distale Telomerteil nicht repliziert werden, da hier während der Replikation der RNA-Primer gebunden ist. Erreichen die Telomere eine kritisch, kurze Länge, tritt ein Teilungsstopp der Zelle ein. Die Verkürzung der Telomere pro Zellteilung scheint unterschiedlich zu sein und interessanterweise von der Umwelt abzuhängen, genauer von der Exposition zu oxidativem Stress (siehe

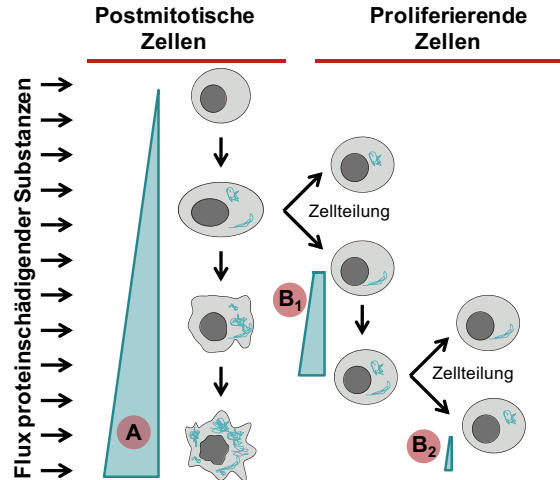
Abb. 2.2 Prinzipien der Alterung von Zellen



unten). Die Telomerverkürzung spielt vor allem bei der Alterung sich teilender Zellen, wie zum Beispiel im Immunsystem oder den Epithelgeweben, eine Rolle. Andere Zelltypen, wie Skelettmuskelzellen und Neurone unterliegen anderen Prozessen der Alterung.

Wie in Abb. 2.2 gezeigt, befinden sich Zellen eines biologischen Systems entweder im mitotischen Zyklus oder sind aus diesem ausgeschieden (permanente G_0 -Phase des Zellzyklus). Diese werden hier als sogenannte 'postmitotische' Zellen bezeichnet. Während der Alterung eines Organismus teilen sich alle anderen Zellen mehr oder weniger regelmäßig. Das führt bei allen somatischen Zellen zu der erwähnten Telomerenverkürzung. Unterschreiten die Telomeren eine bestimmte Länge kommt es zu einem Teilungsstopp, d. h. sich teilende Zellen hören auf sich zu teilen und haben damit ihr Alterslimit erreicht. Dieser Prozess wird oft als replikative Seneszenz bezeichnet. Aber auch postmitotische Zellen unterliegen natürlich einer Alterung und einem Funktionsverlust über die Lebenszeit des Organismus. Der entscheidende Faktor hierbei ist die Akkumulation von geschädigten Makromolekülen, die letztendlich zur funktionellen (altersbedingten) Beeinträchtigung der Zellfunktion führt. Der Stammzellpool eines Organismus kann sich über lange Zeiten selbst erneuern, da Stammzellen über das Enzym Telomerase verfügen. Auch die sich teilenden Zellen der Keimbahn und Tumorzellen besitzen eine aktive Telomerase. Aber auch Stammzellen altern über die Lebensspanne eines Organismus.

Abb. 2.3 Akkumulation von Proteinaggregaten und zelluläre Teilung



Es sei noch erwähnt, dass sich nicht alle Zellen in einem fortlaufenden mitotischen Zyklus oder für immer aus ihm ausgeschieden sind. Viele Zelltypen befinden sich in einem Zustand der Quieszenz, d. h. sie sind zeitweilig aus dem fortlaufenden mitotischen Zyklus ausgeschieden, können aber bei veränderter Stoffwechsellage und Stimulierung wieder eintreten. Je nach Dauer der Pause und Fortlaufen des Zyklus kommt es während der Alterung dieser Zellen zu beiden beschriebenen Phänomenen in unterschiedlicher Ausprägung.

In sich nicht teilenden Zellen kommt es vor allem zu einem Prozess der Ansammlung von nicht-funktionellen Proteinen. Diese nicht-funktionellen Proteine können unter bestimmten Bedingungen größere Aggregate bilden, die sich im Laufe des Lebens im extrazellulären Gewebe oder in den Zellen selbst ablagern. Dieses hat verschiedene Ursachen und die Proteine können unterschiedlicher Herkunft sein. Proteinaggregate bilden sich in allen stoffwechselaktiven Zellen. In sich teilenden Zellen werden diese Aggregate aber bei jeder Zellteilung wieder „verdünnt“, d. h. auf die Tochterzellen aufgeteilt oder bei asymmetrischer Zellteilung an eine Tochterzelle nicht weitergegeben. In sich nicht teilenden Zellen, z. B. Neuronen, findet diese ‚Verdünnung‘ nicht statt und somit tragen Proteinablagerungen hier maßgeblich zur Alterung bei.

In Abb. 2.3 sind in einem theoretischen Ansatz Überlegungen zur Dynamik der Akkumulation von Proteinaggregaten dargestellt. Es soll davon ausgegangen werden, dass der Flux an proteinschädigenden Substanzen und Agentien während der Lebenszeit einer Zelle immer gleich ist. Diese Annahme ist natürlich nur

theoretisch und oft nicht gegeben. Diese Vereinfachung hilft aber, das Modell zu verstehen. Weiterhin soll davon ausgegangen werden, dass sich Reparatursysteme und antioxidativer Schutz während der Zellalterung nicht ändern. Auch diese Annahme vereinfacht die Wirklichkeit. Geht man von diesen Annahmen aus, kommt es in postmitotischen Zellen zu einer quasi-linearen Akkumulation von Proteinaggregaten über die Zeit (A). In Zellen, die sich teilen (B1 und B2), wird die Menge der Proteinaggregate in jeder Zellteilung halbiert (Abb. 2.3). Hier muss die Annahme gemacht werden, dass eine symmetrische Zellteilung stattfindet (zumindest für Körperzellen kann das angenommen werden). Damit wird mit jeder Zellteilung die Menge der Proteinaggregate zurückgesetzt. Mit anderen Worten die Menge der Proteinaggregate in sich teilenden Zellen hängt von der Fluxrate von schädigenden Agentien und der Teilungsrate ab. Je schneller sich eine Zelle teilt, desto geringer ist die Menge der Proteinaggregate.

Im Modell des telomerbedingten Alterns ist der limitierende Faktor für die Zellteilungen die Telomerlänge, während in sich nicht-teilenden Zellen verschiedene „*damage accumulation theories*“ (dt.: Schadensanhäufungstheorien) greifen. Diese erklären das Altern durch den ständigen Einfluss schädlicher Agenzien. Eine führende Rolle unter diesen Theorien nimmt die „*free radical theory of aging*“ (Harman 1956; Beckman und Ames 1998) ein. Die vielen Varianten dieser Theorie basieren grundsätzlich auf dem gleichen Prinzip, dem schädigenden Einfluss von Radikalen bzw. Oxidantien die irreparable makromolekulare Schäden hervorrufen. Diese bilden die Grundlage für Stoffwechselveränderungen von Zellen, z. B. über Schädigung der DNA oder durch die Bildung von geschädigten Proteinen (Grune 2000).

Alterungsprozesse und Neurodegeneration

Ein Überblick

Grune, T.

2014, VIII, 39 S. 7 Abb., Softcover

ISBN: 978-3-658-05613-1