
Zur Definition des Alterns: Humanbiologische Aspekte

Dietrich O. Schachtschabel

Der Begriff „Altern“ leitet sich von einem altgermanischen Verb „alan“ (wachsen) ab, das stammverwandt ist mit dem lateinischen Wort „alere“ (ernähren, aufziehen, wachsen lassen, vergrößern). So beinhaltet die ursprüngliche Bedeutung den engen Bezug zum Wachstum („schnelles Wachstum – schnelles Altern“). Dieser Bezug wird von den Ergebnissen der aktuellen Altersforschung gestützt, der auf einen gewichtigen Einfluss des Wachstumshormons und des von diesem gesteuerten insulin-ähnlichen Wachstumsfaktors IGF-1 auf das Altern hinweist (Übersicht: Tatar et al. 2003). Es scheint auch bei Primaten ein Zusammenhang zwischen der Zeitspanne bis zum Erreichen der Geschlechtsreife (Mensch ca. 14 Jahre, Schimpanse ca. 7 Jahre, Rhesusaffe ca. 4 Jahre), in welcher der Hauptanteil des Körperwachstums erfolgt, und der maximalen Lebensdauer zu bestehen (Mensch ca. 120 Jahre, Schimpanse ca. 60 Jahre, Rhesusaffe ca. 35 Jahre). Der Entwicklungsabschnitt bis zur Geschlechtsreife und wahrscheinlich, wenn auch weniger „strikt“, die folgende Lebensspanne unterliegen bei Primaten einer genetischen Steuerung, wobei hauptsächlich eine Informationsübertragung über Hormone aus dem Gehirn (Hypothalamus) zur Hirnanhangsdrüse (Hypophyse) und schließlich zu peripheren Drüsen erfolgt, deren Hormone die Wachstums- und Differenzierungsprozesse steuern (Hormone und Wachstumsfaktoren von Geschlechtsdrüsen, Schilddrüse, Nebennierenrinde, Leber u. a.). Es muss jedoch

erwähnt werden, dass auch epigenetische Faktoren (Ernährungsbedingungen, soziale Faktoren u. a.) einen modulierenden Einfluss auf die Entwicklungszeit bis zur Geschlechtsreife und auch generell auf die Lebensspanne haben. Die *durchschnittliche Lebenserwartung* hat sich in den letzten 100 Jahren durch Verringerung der Säuglingssterblichkeit, Eliminierung von Infektionskrankheiten, verbesserte Ernährung und Medizintechnologie in den sog. Industrieländern etwa verdoppelt (in Deutschland 2001: 80,6 Jahre für Frauen, 74,3 Jahre für Männer).

Die *maximale Lebensspanne* von derzeit etwa 120 Jahren wird nur von ganz wenigen Menschen erreicht. Sie sterben letztlich nicht an hohem Alter, sondern wie die anderen Menschen vorwiegend an alters-assoziierten Krankheiten (Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Schlaganfall, Tumoren, Atemwegserkrankungen, Alzheimer-Krankheit, „Immunschwäche“ u. a.). Auch Tiere können nur unter günstigen Labor- oder Zoobedingungen, aber nicht in freier Natur ein hohes bzw. das „Maximal-Alter“ erreichen (Risiken: Krankheiten, Unfälle, Feinde, widrige Ernährungs- und Umweltbedingungen u. a.). Damit hängt zusammen, dass in der Evolution bei Primaten und anderen Tieren in freier Natur wahrscheinlich eine Selektion nicht auf hohes Alter, sondern vorwiegend auf optimales Überleben der Spezies hin stattgefunden hat (erfolgreiche Reproduktion und Aufzucht des Nachwuchses „bald“ nach der Geschlechtsreife).

Deshalb postulieren die meisten Gerontologen, dass „bald nach der Geschlechtsreife“, quasi nach Erreichen eines „Vitalitätsmaximums“ (ca. zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr) die Alternsphase mit der Einschränkung von Leistungsfähigkeiten beginnt. Diese Phase ließe sich dann folgendermaßen definieren: „Altern ist eine bei allen Menschen mit zunehmendem Lebensalter („bald nach der Geschlechtsreife“) sich schleichend entwickelnde, progressiv verlaufende und nicht umkehrbare (irreversible) Vermin-

derung der Leistungsfähigkeit von Geweben und Organen des Organismus (körperliche und geistige Einschränkungen). Ferner nimmt die Wahrscheinlichkeit kontinuierlich zu, an alters-assoziierten Krankheiten zu sterben.“

Die Definition ist sehr kompliziert und unter wissenschaftlichen Gesichtspunkten nicht exakt und eindeutig. Dies hängt mit dem vagen Beginn, der Vielfalt der „Symptome“, der schwierigen und oft fast unmöglichen *Abgrenzung zwischen physiologischen (nicht-krankhaften) und pathologischen (krankhaften) Vorgängen* und der bisher nicht geklärten Ursache des Alterns zusammen.

Als Beispiel für einen allmählichen Übergang von physiologischen in pathologische Prozesse sei der Elastizitätsverlust („Verhärtung“) von Arterien im Arteriosklerosegeschehen als Zeichen der Alterung erwähnt, welcher schwer abzugrenzen ist von der pathologischen Atheromatose (Bildung von fettreichen Plaques), bei der es aufgrund einer Verengung bzw. Verstopfung der Arterien zu Schädigungen des Herzens (Herzinfarkt), des Gehirns (Schlaganfall) und anderer Organe (z. B. Niere) kommen kann. Der allmähliche Übergang von Physiologie in Pathologie ist auch bei der Entwicklung des Knochenabbaus (Osteoporose) oder auch bei allmählich auftretenden Störungen der Augenfunktion aufgrund einer Linsentrübung (Katarakt, „grauer Star“) oder eines Anstiegs des Augeninnendruckes aufgrund von Behinderungen im Abfluss-System („Trabekelwerk“) des Augenkammerwassers (Glaukom, „grüner Star“) feststellbar. Auch die bei den meisten Menschen normalerweise altersbedingt auftretenden Störungen der Gedächtnis- und Erinnerungsfähigkeit zeigen oft einen fließenden Übergang zu kognitiven Einschränkungen in der Anfangsphase von neuro-degenerativen Erkrankungen (z. B. Alzheimer-Krankheit).

In der Tabellen 1 und 2 sind typische *Altersveränderungen von Organen* (Tab. 1) und des endokrinen Systems (Tab. 2) aufgeführt. Insgesamt gesehen nehmen die Funk-

tionen der meisten Organe allmählich fortschreitend ab, was subjektiv z. B. am Nachlassen von *Muskelkraft*, Bewegungsaktivität und Ausdauerleistungen feststellbar ist.

Tabelle 1: Typische Organ-Veränderungen im Alter

Haut: Verminderung von Oberhaut-Zellen und Bindegewebe; reduzierte Regenerationsprozesse; verzögerte Wundheilung; Elastizitätsverlust; Faltenbildung; Altersflecken; verminderte Talg- und Schweiß-Produktion u. a. („Altershaut“)

Muskulatur: Abnahme der Muskelfasern in Skelett- und Herzmuskulatur: verminderte Muskelkraft; verminderte Schlagrate des Herzens

Knochenschwund (Osteoporose)

Atrophische („rückbildende“) Prozesse auch in Niere, Leber, Milz u. a.

Auge: Alterssichtigkeit (Elastizitätsverlust der Augenlinse); *grauer Star* (Katarakt, Trübung der Augenlinse), *grüner Star* (Glaukom, Abflussbehinderung des Kammerwassers verbunden mit Erhöhung des Augeninnendruckes)

Altersschwerhörigkeit (Abnahme der Sinnesepithelzellen im sog. Corti-Organ des Innenohres)

Tabelle 2: Funktionsänderungen von hormonbildenden Drüsen im Alternsgang

Verminderte Bildung von Wachstumshormon, dem insulinähnlichen Wachstumsfaktor (*IGF-1*), *Geschlechtshormonen*, *Dehydroepiandrosteron* (DHEA; gebildet als Vorstufe von Geschlechtshormonen in der Nebennierenrinde) u. a.

Altersdiabetes (verminderte Bildung von *Insulin*)

Altershypothyreose (Unterfunktion der Schilddrüse)

Thymus-Rückbildung (Es ist noch eine offene Frage, ob die sog. „Immunschwäche“ mit erhöhter Anfälligkeit für Infektionskrankheiten im Alter dadurch verursacht wird.)

Verminderte Bildung von *Melatonin* (Bis zum Erwachsenenalter nimmt dessen Produktion in der Zirbeldrüse [Epiphyse] um ca. 80 % ab. Es ist an der Steuerung des zirkadianen Rhythmus beteiligt, aber wahrscheinlich ohne Einfluss auf den Alternsprozess.)

Bei der *Hautalterung* spielen neben endogenen Ursachen (Einfluss von Geschlechtshormonen, des Wachstumshormons, von Nebennierenrindenhormonen wie dem Cortisol) auch exogene Noxen (UV-Licht, Ozon, „Lichtalterung“) eine Rolle, wobei die endogenen Ursachen überwiegen. Die im Alter häufig auftretenden Hauttumoren (Basaliome, Melanome u. a.) sind vorwiegend auf die mutagenen Effekte des UV-Lichtes zurückzuführen. Diese endogenen und exogenen Ursachen führen schließlich zum Bild der verdünnten (weniger Zellen und von diesen gebildete Interzellulärsubstanzen, wie die für die „Wasserbindung“ erforderliche Hyaluronsäure), weniger elastischen, faltigen und trockenen Altershaut (Tab. 1). Besonders nachteilig für den Gesamtorganismus ist die nachlassende Leistung des *Herz-Lungen-Systems* im Alter, die sowohl eine Folge einer verminderten Sauerstoffaufnahme der Lunge (z. B. verminderte Gasaustauschfläche zwischen Lungenbläschen und Blutkapillaren mit Tendenz zur „Blählung“ infolge von bakteriell, d. h. durch Luftkeime, bedingten Destruktionsprozessen insbesondere an den interalveolaren Septen) als auch einer im Alter reduzierten Leistungsfähigkeit des Herzens ist (Tab. 1). Während in „jungen“ Jahren die Schlagrate („Puls“) bei Leistungsanforderungen von ca. 60 auf ca. 200 Schläge erhöht werden kann, ist dies beim 70–90-jährigen nur noch auf 100–120 Schläge möglich.

Die „normale“ *Hirnalterung* ist vorwiegend durch Verluste von Synapsen („Schaltstellen“) infolge eines „Abbaus“ von Fortsätzen (Dendriten) der Nervenzellen und nicht durch ein Absterben (nur z. B. bei der Alzheimer-Krankheit) von Zellen gekennzeichnet. Ferner kommt es während des Alterns zu einem Verlust von sog. weißer Marksubstanz (Myelinscheiden der Nervenzellfortsätze).

Die Geriater charakterisieren das Altersgeschehen mit den sog. *drei I's* (Instabilität, Immobilität, intellektueller Abbau), wobei die Instabilität (z. B. Gangunsicherheit, die zu

Sturzverletzungen führen kann) und Immobilität vorwiegend durch Muskelveränderungen (Tab. 1) und im Alter gehäuft auftretende krankhafte Veränderungen des Gelenksystems (Entzündungen, Arthrosen, Bandscheibenschäden u. a.) bewirkt wird. Abbauprozesse der Verschlussmuskulatur von Harnblase und Darmausgang (Sphinkterapparat) können bei alten Menschen zu unangenehmen Problemen der Harn- oder Stuhl-*Inkontinenz* führen, welche im Extremfall ein Grund für eine Einweisung ins Pflegeheim sein können.

Ältere Menschen neigen zu einer höheren Anfälligkeit für bakterielle und virale Infekte und *Autoimmunkrankheiten* (z. B. Gelenkrheumatismus). Diese erhöhte Inzidenz infolge einer sog. Immunschwäche (*Immunseneszenz*) ist möglicherweise auf die Thymus-Rückbildung nach der Geschlechtsreife (Tab. 2) und einen dadurch verminderten Nachschub von Immunzellen zurückzuführen. Auch sollen spezifische Thymuspeptide (sog. Thymushormone) an der Reifung von Immunzellen (T-Lymphozyten) beteiligt sein. T-Lymphozyten haben auch ein beschränktes Vermehrungspotential. Möglicherweise können deshalb bei chronischen Krankheiten aufgrund einer „erschöpften“ Erneuerung nicht genügend Zellen nachgebildet werden.

Tumoren sind vorwiegend Erkrankungen des höheren Alters. So treten etwa 70 Prozent der Krebserkrankungen beim Menschen nach dem 60. Lebensjahr auf. Dies ist hauptsächlich auf eine im Alternsgang zunehmende Veränderung („Schäden“) der genetischen Substanz (desoxyribonucleic acid – DNA) durch Mutationen von „Kontrollgenen“ der Zellproliferation zurückzuführen. Während normalerweise der Zellstoffwechsel und die Zellvermehrung durch chemische Botenstoffe (Hormone, Wachstumsfaktoren, Zytokine u. a.) gesteuert wird, entziehen sich Krebszellen dieser Kontrolle und vermehren sich quasi ungezügelt. So zeigen Krebszellen im Gegensatz zu Normalzellen auch bei In-vi-

tro-Kultivierung (in „Gewebekultur“) eine unbegrenzte Vermehrungsfähigkeit, während Normalzellen ein genetisch programmiertes, limitiertes Vermehrungspotential aufweisen. Diese begrenzte replikative Lebensspanne von Normalzellen *in vitro* (Übersicht: Hayflick 1996) wird durch eine bei jeder Zellteilung auftretende und damit bei Folgeteilungen fortschreitende Verkürzung der sog. *Telomeren-DNA* an den Enden der Chromosomen verursacht. Nach Erreichen einer kritischen „Kürze“ wird eine weitere Teilung blockiert, und die Zellen sterben allmählich ab. Andererseits ist in Krebszellen ein Enzym („Telomerase“) aktiv, das eine Verlängerung der verkürzten Enden katalysiert.

Veränderungen in sog. codierenden (Information tragenden) Regionen von Genen durch Mutation(en) führen zu Änderungen der *Expression von Genen*, d. h. der Umsetzung der genetischen Information in Genprodukte, wobei nach mehreren Schritten schließlich z. B. die Synthese von Enzymen, Hormonen, Wachstumsfaktoren u. a. beeinflusst werden kann. Es gibt auch zahlreiche Hinweise, dass Mutationen zu vererbbaaren Krankheiten mit Symptomen einer vorzeitigen „Vergreisung“ (sog. *Progerie*) führen können. Typisch dafür ist z. B. das *Werner-Syndrom*. Die Ursache dieser Krankheit (mit rezessivem Erbgang) liegt in vier Mutationen eines Gens, das Prozesse der DNA-Synthese und DNA-Reparatur steuert bzw. beeinflusst. Typische Phänomene dieser Krankheit sind: Minderwuchs (verminderte Bildung von Wachstumshormon und Geschlechtshormonen), Hautverdünnung, vorzeitiger Verlust und Ergrauen der Haare, Arteriosklerose, Osteoporose; überdurchschnittlich häufig finden sich Diabetes, grauer Star (Katarakt) und bestimmte Tumoren (Sarkome, Meningiome). Der Tod tritt vor dem 50. Lebensjahr ein.

Hinsichtlich einer *Zunahme von Mutationen im Alternsgang* seien Untersuchungen an isolierten Bindegewebszellen von Menschen unterschiedlichen Alters er-

wähnt, bei welchen eine Zunahme von „Fehlern“ in der DNA mit steigendem Alter festgestellt wurde. Auch bei Untersuchungen an nicht-proliferierenden, sog. post-mitotischen Zellen (Skelettmuskulatur und Gehirn) der Maus wiesen 1–2 Prozent der Gene bei normal gealterten Tieren – im Vergleich mit jungen – eine veränderte Genexpression auf. So wurden im Falle der Skelettmuskulatur 55 Gene (von 6347 untersuchten Genen) mit mehr als 2fach verminderter Genexpression festgestellt, zu denen z. B. Gene für die Synthese von Proteinen des Energiestoffwechsels und des Thyroidhormon-Rezeptors gehörten (Lee et al. 1999, 2000).

Ursache(n) für Alternsprozesse

Bereits 1956 hat Harman sog. Radikale als Verursacher des Alterns und auch von degenerativen Krankheiten postuliert („*Theorie der freien Radikale*“). Aber erst in den letzten Jahren ist diese Theorie stark in den Vordergrund getreten, was mit einer Fülle neuer Forschungsergebnisse zusammenhängt, die diese Theorie stützen. Dabei wird davon ausgegangen, dass vorwiegend im Zellstoffwechsel entstehende freie Radikale als Funktion der Zeit zelluläre Schädigungen insbesondere der mitochondrialen und Zellkern-DNA („Mutationen“) verursachen, was zu veränderten Genaktivitäten (Genexpressionen) führt. Dabei können z. B. sog. Signalkaskaden betroffen sein, die die „Botschaft“ von Hormonen oder Wachstumsfaktoren in Zellen übertragen. Es können auch Aktivierungen oder Hemmungen von Genen stattfinden, die die Zellproliferation oder das programmierte Absterben (Apoptose) von Zellen steuern.

Insgesamt können solche im Altersverlauf progressiv zunehmenden Veränderungen der Genexpression (bei mangelhafter Reparatur von DNA-Schäden) Funktionseinschrän-

kungen von Zellen und einen Zellverlust in den Organen sowie letztlich pathologische (krankhafte) Prozesse bewirken.

Man muss sich diesen Verlauf etwa gegenläufig zum Tumorgeschehen vorstellen, wo als Folge von Mutationen eine Aktivierung von Proto-Onkogenen zu Onkogenen oder eine Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen geschieht. Dadurch wird eine Veränderung der Expression von Genen induziert, die z. B. ein „Ausschalten“ von Kontrollschaltern der Zellproliferation oder auch eine Resistenz gegen Apoptose-Induktion steuern. Letzteres wird z. B. durch Ausschalten des sog. p53-Gens infolge von Mutationen bewirkt.

Die DNA-Schäden entstehen vorwiegend als Folge endogener (z. B. freie Radikale) und auch exogener (Kanzergene, UV-Licht, genotoxische Chemikalien u. a.) Ursachen.

Als Hauptverursacher des Alternsprozesses wird sog. *oxidativer Stress* in den Zellen verantwortlich gemacht. Dieser oxidative Stress entsteht, wenn die Balance zwischen der Bildung von sog. reaktiven („aggressiven“) Sauerstoffverbindungen (sog. ROS, reactive oxygen species) und deren Inaktivierung durch „antioxidative“ Mechanismen zugunsten einer Akkumulation dieser ROS verschoben ist. Ein Großteil der ROS sind freie Radikale, die nur ein (!) freies Elektron auf ihren äußeren „Elektronenschalen“ (Orbitalen) tragen und deshalb „paarungserpicht“ sind, um einen stabilen Zustand mit zwei Elektronen herzustellen. Zu den ROS gehören Superoxidanionradikale, Hydroxylradikale, Stickstoffmonoxidradikale, aber auch das nicht-radikalische Wasserstoffperoxid. Die Hauptmenge von ROS entsteht bei der Sauerstoff verbrauchenden Energiegewinnung in den Mitochondrien. Wie oben erwähnt, können die ROS Schäden an der DNA, aber auch an Proteinen und Lipiden (z. B. der Membranen) verursachen. Ferner können sie den Apoptose-Prozess und auch eine beschleunigte Verkürzung der Telomeren-DNA an den Chromosomenenden

auslösen, was zu Einschränkungen des Regenerationspotentials von Geweben mit proliferativen Zellen (z. B. Haut) führen kann.

Der Ausdruck „oxidativer Stress“ beinhaltet nicht unbedingt schädliche Wirkungen. So können ROS bei mildem oxidativem Stress („Eustress“) positive Effekte im Sinne eines modulierenden Einflusses auf die Genexpression ausüben.

Das allmähliche Fortschreiten des Alternsprozesses wird durch mangelhafte *antioxidative Abwehrmechanismen* und eine unzureichende *Reparatur* von DNA-Schäden wesentlich mitbestimmt. Als Antioxidanssysteme wirken sowohl zellständige Enzyme (z. B. Superoxiddismutasen, Glutathionperoxidase, Katalase u. a.) als auch zahlreiche niedermolekulare, nicht-enzymatische, membran-lokalisierte (Vitamin E, Ubichinon/Ubichinol u. a.) und in der Gewebeflüssigkeit oder im Blut gelöste (Vitamin C, Glutathion u. a.) Verbindungen. Trotz der zahlreichen Antioxidanssysteme sollen durch oxidative Einwirkung beim Menschen pro Zelle und Tag ca. 10^4 und bei der Ratte ca. 10^5 DNA-Schäden entstehen (nach Bruce und Ames), die überwiegend durch DNA-Reparatur wieder entfernt werden. Für die DNA-Reparatur sind in den Zellen des Menschen mehrere Reparatursysteme zuständig. Das Reparaturvermögen von Zellen scheint im Lauf des Lebens nachzulassen, so dass sich Mutationen in Zellen von Geweben und Organen als Ursache des Alterns anhäufen.

Steuerung der Lebensspanne

Bei einfachen Organismen (Hefezellen, Fadenwürmer, Fruchtfliegen, Mäuse) sind in den letzten Jahren zahlreiche Gene identifiziert worden, deren Aktivität die Lebensspanne dieser Organismen reguliert oder zumindest beeinflusst (z. B. folgende Gene: *age1*, *daf2*, *In R*, *SOD-1*, *p66^{shc}*, *sir2*).

Diese Gene steuern vorwiegend die Wirkung („Signalübertragung“) von *Hormonen* und *Wachstumsfaktoren* auf Wachstum und zellulären Stoffwechsel (Wachstumshormon, insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor IGF-1, Insulin). Zum anderen steuern sie die *Reparatur* von DNA-Schäden oder auch die Widerstandsfähigkeit von Zellen gegenüber schädlichen Effekten von *Stressoren*, insbesondere oxidativem Stress.

Obwohl die gleichen oder ähnliche Gene auch im menschlichen Genom vorkommen, sind bisher weder eine Steuerzentrale des Alterns im Organismus noch selektive „Gerontogene“ in den Zellen nachgewiesen worden. Es ist vielmehr davon auszugehen, dass der Alternsprozess in den Zellen der verschiedenen Organe und Gewebe vorwiegend von der genetisch regulierten Aktivität des Sauerstoffverbrauchenden und aggressive Sauerstoffverbindungen (ROS) produzierenden Energiestoffwechsels und andererseits von Mechanismen, die Genschäden vermeiden oder reparieren, reguliert wird.

So wird die genetisch kontrollierte Ausstattung der Zellen mit Reparatursystemen, deren Ausprägung möglicherweise während der Phase des größten Wachstums (bis „bald“ nach der Geschlechtsreife) am wirkungsvollsten ist, letztlich für das Ausmaß der Beseitigung (prä-)mutagener DNA-Schäden erheblich verantwortlich sein. Wahrscheinlich kommt es zu einem dynamischen („labilen“) Gleichgewicht zwischen mutagenen Einflüssen und Reparaturprozessen, das zu einer für das Zellgenom charakteristischen „Mutationsrate“ führt. Es ist vorstellbar, dass die Effizienz dieses Systems mit zunehmendem Alter durch Schadensakkumulation in Mitleidenschaft gezogen wird, was z. B. durch Mutationen in den DNA-Reparaturgenen selbst oder z. B. durch Einflüsse des neuroendokrinen Systems auf Regelungsprozesse des Stoffwechsels (z. B. Einflüsse von Geschlechtshormonen, Schilddrüsenhormonen, IGF-1, Insulin u. a. auf die Aktivität des Energiestoffwechsels) geschehen kann.

Kalorien-reduzierte Ernährung

Die sicherste Methode, die maximale Lebensspanne von Organismen zu verlängern (Ratten, Mäuse, Spinnen, Fliegen, Hefezellen, wahrscheinlich auch Primaten) besteht in einer alle essenziellen Nährstoffe enthaltenden Nahrung, die in ihrem Energiegehalt („Kalorien“) z. B. bei Mäusen um 20 bis maximal 40 Prozent (kritische Überlebensgrenze) reduziert ist gegenüber der gleichen Nahrung von ad libitum („nach Gutdünken“) sich ernährenden Kontrolltieren. In Tabelle 3 ist ein Großteil der unter dieser „alterns-verzögernden“ und die Lebensspanne verlängernden Ernährung nachweisbaren Befunde aufgeführt. Es sei hervorgehoben, dass die meisten Befunde (Roth et al. 2004) quasi das Gegenteil derjenigen Veränderungen sind, die im Vorhergehenden als typisch für den Verlauf des Alternsprozesses diskutiert wurden. Diese Resultate beziehen sich immer auf diejenigen, die bei gleich alten Kontrolltieren erhoben wurden. Es ist ersichtlich, dass DNA-Reparaturprozesse positiv beeinflusst werden. Die Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass oxidativer Stress ein Verursacher von genetischen Schäden und wahrscheinlich des Alternsprozesses ist (weniger Oxidationschäden bei Kalorienrestriktion, Tab. 3). Die enge Vernetzung zwischen physiologischen und pathologischen Prozessen ist erkennbar an dem verzögerten Auftreten von „alterns-assoziierten“ Krankheiten bei Kalorienrestriktion.

Bezüglich des Entstehens von Autoimmunkrankheiten im Alter sind die Ergebnisse über erhöhtes Vorkommen von glykosilierten („verzuckerten“) Proteinen bei den Kontrolltieren hervorzuheben. Solche Proteine können u. U. Antigen-Eigenschaften annehmen und Autoimmunprozesse verursachen.

Tabelle 3: Befunde bei Kalorien-reduzierter Ernährung („Schmalkost“, jedoch keine Fehlernährung)

30–40 % Reduktion der „Kalorienzufuhr“ gegenüber ad libitum ernährten Tieren (Mäuse, Ratten und Rhesus-Affen)
Verminderter Blutspiegel von Glukose (glykosylierte Proteine), Insulin, dem insulin-ähnlichen Wachstumsfaktor IGF-1, Trijodthyronin, Interleukin-6 und -10
Erhöhter Blutspiegel von Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS), Melatonin, γ -Interferon
Erhöhte DNA-Reparaturkapazität
Erhöhte Proliferationsaktivität von Bindegewebszellen
Erniedrigung des Sauerstoffverbrauchs und der Körpertemperatur
Weniger Oxidationsschäden (an DNA, Zellmembranen, Proteinen u. a.) in Gehirn, Herz, Skelettmuskel
Aktivierung des sog. *Sirt1*-Gens (Inhibition des Absterbens von Zellen durch Apoptose, Stimulation von Fettabbau) bei Mäusen und Ratten; noch nicht untersucht bei Affen
Verzögertes Auftreten von Krankheiten im Alter wie grauer Star, Diabetes, Krebs, Nierenversagen u. a.
Zunahme der mittleren und maximalen Lebensspanne (bei Nagetieren gesichert; wird noch untersucht bei Affen)

Auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Geschlechtsreife und Altern weist das Resultat hin, dass die Spanne bis zur Geschlechtsreife bei kalorien-reduziert ernährten Rhesus-Affen signifikant verlängert ist (Roth et al. 2004).

Bisher wurden die meisten Befunde bei Kalorienrestriktion als Ergebnis eines „Hypometabolismus“ (Erniedrigung des Sauerstoffverbrauchs und der Körpertemperatur) gedeutet. Deshalb ist besonders zu unterstreichen, dass auch Änderungen der Gen-Expression auftreten, wie dies an der Aktivierung des sog. *Sirt1*-Gens in den Zellen von murinen Tieren feststellbar ist. (Ergebnisse von Untersuchungen mit Affen liegen bisher nicht vor.)

Dieses Gen bzw. dessen Produkte steuern Prozesse der Apoptose (programmiertes Sterben von Zellen) und der Lipolyse (Abbau von sog. weißem Fett in Fettzellen) (Picard et al. 2004; Cohen et al. 2004).

Dies weist auf die Wichtigkeit dieses Gens für Prozesse des gesteuerten „Zelluntergangs“ im Alternsgeschehen von Organen hin. Die Autoren (Cohen et al. 2004) postulieren, dass durch Kalorienrestriktion und das verzögerte Absterben von Zellen ein Überleben von für Organfunktionen wichtigen Zelltypen gesichert wird, die zudem über verstärkte Reparaturmechanismen verfügen sollen. Andererseits soll eine verminderte Fettakkumulation (bei verstärkter Lipolyse) zusammen mit dem erniedrigten Insulin-Spiegel bei Kalorienrestriktion zu „schlankeren“ Organismen führen, die weniger von nachteiligen Effekten des Übergewichtes (Arteriosklerose, Diabetes u. a.) geplagt werden (Picard et al. 2004).

Literatur

- Cohen, H. Y. / Miller, C. / Bitterman, K. J. / Wall, N. R. / Hekking, B. / Kessler, B. / Howitz, K. T. / Gorospe, M. / de Cabo, R. / Sinclair, D. A.: Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing SIRT1 deacetylase. In: *Science* 305 (2004), S. 390–392.
- Harman, D.: Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. In: *JGerontol* 11 (1956), S. 298–300.
- Hayflick, L.: *Auf ewig jung? Ist unsere biologische Uhr beeinflussbar?* Köln: VGS, 1996.
- Lee, C. K / Klopp, R. G. / Weindruch, R. / Prolla, T. A.: Gene expression profile of aging and its retardation by caloric restriction. In: *Science* 285 (1999), S. 1390–1393.
- Lee, C. K / Weindruch, R. / Prolla, T. A.: Gene expression profile of aging brain in mice. In: *Nature Genetics* 25 (2000), S. 294–297.
- Muradian, K. / Schachtschabel, D. O.: The role of apoptosis in aging and age-related disease: update. *ZGerontolGeriat* 34 (2001), S. 441–446.
- Picard, F. / Kurtev, M. / Chung, N. / Topark-Ngarm, A. / Senawong,

- T. / de Oliveira, R. M. / Leid, M. / McBurney, M. W. / Guarente, L.: Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR- γ . In: *Nature* 429 (2004), S. 771–776.
- Reichelt, J. / Schachtschabel, D. O.: Energetic stress induces premature aging of diploid human fibroblasts (WI-38) in vitro. In: *ArchGerontolGeriat* 32 (2001), S. 219–231.
- Roth, G. S. / Mattison, J. A. / Ottinger, M. A. / Chachich, M. E. / Lane, M. A. / Ingram, D. K.: Aging in Rhesus monkeys: relevance to human health interventions. In: *Science* 305 (2004), S. 1423–1426.
- Schachtschabel, D. O.: Humanbiologie des Alterns. In: Kruse, A. / Martin, M. (Hrsg.): *Enzyklopädie der Gerontologie. Alternsprozesse in multidisziplinärer Sicht*. Bern: Huber, 2004, S. 167–181.
- Tatar, M. / Bartke, A. / Antebi, A.: The endocrine regulation of aging by insulin-like signals. In: *Science* 299 (2003), S. 1346–1351.
- Warner H. B.: The case for supporting basic research in gerontology. In: *ZGerontolGeriat* 34 (2001), S. 486–490.