

Biologie des Alterns

- Wenn wir gesund bleiben -
betrifft uns das alle

Reto Stocker

Einführung

Definition Alterung

- Fortschreitender, nicht umkehrbarer biologischer Prozess, charakterisiert durch **steigende Sterberate und fallende Reproduktionsrate**
- Die meisten (!) Organismen sind betroffen aber nicht alle
 - Ziemlich alle Säugetiere
 - Früh: relativ hohe Sterberate (Vulnerabilität in früher Lebensphase)
 - Mitte: relativ tiefe Sterberate
 - Spät: Anstieg der Sterberate

Biologie des Alterungsprozesses

Auswirkung des Alters auf die Organfunktion

- Ab **30. Lebensjahr** Verlust an Organfunktion von ca. 1% pro Jahr
 - Altersveränderungen auf zellulärer Ebene
 - Schrumpfung des Zellkerns
 - Anreicherung Pigmenten im Zytoplasma
 - Vermehrtes Auftreten von Fett und Hyalin
 - Schwund von Glycogen
 - Mitochondrien und endoplasmatische Retikuli seltener zu finden
 - Golgi-Apparat zeigt Zeichen der Fragmentierung

Alterungsprozess und Organfunktion

- Kaum Konsequenzen auf Organe, bei denen im Alter noch ein regelmässiger Zellersatz möglich ist
 - Gastrointestinaltrakt
 - Epithelzellen der Epidermis
 - Konsequenzen für Organe mit überwiegend teilungsunfähigen Zellen
 - Herz
 - Lunge
 - Niere
 - ZNS
 - Skelettmuskulatur
- => Minderung der Organfunktion

Altersassoziierte Stichworte

- Abnahme sensorische Fähigkeiten
- Abnahme Muskelkraft
- Abnahme aerobe Kapazität
- Neigung zur Urininkontinenz
- Empfindliche Haut
- Verändertes Durst/Hungergefühl
- Vasomotorische Instabilität
- Abnahme Knochendichte
- Ventilation
- Sensorische Deprivation
- Medikamente
- Immobilisation
- Frailty
- Pflegeheim
- Dekonditionierung
- Synkope
- Sturz
- Dehydratation Mangelernährung
- Akute Verwirrtheit
- Soz. Abgrenzung
- Funktionelle Inkontinenz
- Katheter
- Dekubitus
- Magensonde
- Infektion

Altersassoziierte Stichwörter

- Abnahme sensorische Fähigkeiten
- Abnahme Muskelkraft
- Abnahme aerobe Kapazität
- Neigung zur Urininkontinenz
- Empfindliche Haut
- Verändertes Durst/Hörvermögen
- Vasomotorische Instabilität
- Abnahme Knochenmasse
- Ventilatorische Instabilität
- Seneszenz

Langweilig...
und etwas deprimierend

- Synkope
- Sturz
- Dehydratation Mangelernährung
- Akute Verwirrtheit
- Soz. Abgrenzung
- Funktionelle Inkontinenz
- Katheter
- Dekubitus
- Magensonde
- Infektion

Zusammenfassung

- Trotz Organfunktionseinbussen ist Alter keine Krankheit
 - Unter normalen Lebensbedingungen reichen Organfunktionen völlig aus
- Altern schränkt aber funktionelle Organreserve ein, mindert Anpassungsfähigkeit und erhöht Empfindlichkeit
- **Vieles geht etwas langsamer.....(fast) alles funktioniert aber....**

Alterung: Betroffene Organismen und Ausnahmen

Alterung: Betroffene Organismen und Ausnahmen

- *Fast* alle **Organismen mit somatischen** (diploiden) **Zellen und Gameten** (Keimzellen; haploide Zellen) altern und **sind sterblich**
- **Niedere Organismen**, ohne Trennung zwischen Gameten und somatische Zellen, altern nicht, **sind potenziell unsterblich** (z.B. Prokaryoten, Protozoen und Arten mit ungeschlechtlicher Teilung wie Süßwasserpolypen; werden bis zu 1000 Jahren alt)
- Eine Vielzahl von Pflanzen ist nicht betroffen wie z.B. die Stieleichel

Alterung: Betroffene Organismen und Ausnahmen

- Wenige höhere Organismen sind ebenfalls kaum betroffen, z.B.
 - Klippenbarsch: bis 205 Jahre
 - Grönlandwal bis 400 Jahre
 - Amerikanische Sumpfschildkröte bis 250 Jahre
 - ***Nacktmull***
- Diese potenziell **unsterblichen Organismen sterben** jedoch in der Regel **durch äussere Einflüsse** wie ökologische Veränderungen, Fressfeinde etc.

Eine der Ausnahmen

Der Nacktmull

Eine Laune der Natur



Der Nacktmull

- Fleischwerdung eines alten Menschheitstraums: Er altert nicht, sein Risiko zu sterben ist immer gleich und dabei sehr gering

Der Nacktmull

- Bis 15 cm lang und bis 50 g schwer
 - Rosig-faltiger, langgestreckter Körper auf kurzen Beinchen mit mittellangem Schwanz
 - Winzige Augen, kaum sichtbare Ohren und schräg nach vorne vorstehende Zähne, die ständig nachwachsen
 - Idealtemperatur bei 32 Grad Celsius
- Lebt in Halbwüsten Ostafrikas in striktem, hierarchischen System in riesigen unterirdischen Bauten, wo er mit seinen Zähnen kilometerlange Gänge aus der Erde gräbt
- Verwandter von Hamster, Meerschweinchen und vom Stachelschwein
- Wenn man ihn in die Hand nimmt, weiss man nicht, wie alt er ist

Der Nacktmull

- Hat er gefährliche Anfangszeit überstanden, kann er sehr alt werden
Wie alt, weiss niemand so genau.
 - Sehr aussergewöhnlich, weil Nacktmulle klein sind; eigentlich gilt in der Natur: Je kleiner, desto kürzer das Leben
- Der häufigste Tod eines Nacktmulls sind kampfbedingte Verletzungen/Erkrankungen (Knochenbrüche, Nierenquetschungen, Abszessbildung)
- Dass ein Nacktmull an Altersschwäche gestorben ist, wurde nie beobachtet

Der Nacktmull: Mögliche Ursachen der Langlebigkeit

- Nacktmulle haben **keine Erbkrankheiten**
 - Krankmachende Gene im Erbgut wären das Ende der Kolonie
- **Immunsystem** ist aussergewöhnlich **effektiv und aktiv**
 - **Angeboren**, muss also nicht durch den Kontakt mit Keimen erst erworben werden
- Altersbedingte Erkrankungen treten nicht auf

Der Nacktmull: Mögliche Ursachen der Langlebigkeit: Krebsresistenz

- **Nacktmulle erkranken nie an Krebs** – eine Erkrankung, für die Ratten, Mäuse oder Meerschweinchen extrem anfällig sind
- **Immunsystem perfekt auf Tumorbekämpfung ausgelegt**
 - Folge des unterirdischen Lebensraums
 - Natürliche Radioaktivität ist unter der Erde hoch und damit auch die Mutationsrate, die zu entarteten Zellen führen kann => evolutionäre Anpassung nötig

Der Nacktmull: Mögliche Ursachen der Langlebigkeit: Krebsresistenz

- Spezielle Version des [Glykosaminoglykans Hyaluronsäure](#)
 - Interagiert mit dem [Zellunterscheidungscluster CD44](#)
 - Erlaubt frühzeitige Erkennung und gesteigerte Kontaktinhibition von Krebszellen
- Krebschutz durch [α2-Makroglobulin](#)
 - Unterbricht Signalwege, die gesunde Zellen veranlassen, sich in Krebszellen zu verwandeln
 - Kommt auch im Menschen vor
 - Konzentration nimmt aber hier ab dem Alter von 20 Jahren kontinuierlich ab. Beim Nacktmull hingegen bleibt sie lebenslang konstant hoch

Der Nacktmull: Mögliche Ursachen der Langlebigkeit: Krebsresistenz durch Kontakthemmung

- Bei Säugetieren existiert Kontakt-Hemmung für Zellen
 - Sobald Zellen zu dicht aneinandergeraten, sorgt das Protein p27 dafür, dass das Wachstum eingestellt wird
 - Bei Krebszellen funktioniert das nicht; vermehren sich ungebremst weiter => Ein Tumor entsteht
- Bei Nacktmullen existiert auch eine Kontaktsperre
 - Wird jedoch nicht durch p27, sondern durch erhöhte Konzentration des Proteins p16 (zusammen mit p53 und Retinoblastom-Protein) vermittelt
 - Hält Wachstum schon bei einer sehr viel geringeren Zelldichte an

Der Nacktmull: Mögliche evolutionsbiologische Ursache der Langlebigkeit

- Möglicherweise wichtiger Mechanismus für Langlebigkeit, der eigentlich „tödlich“ sein sollte für jede Population: Inzucht
 - Nacktmulle sind die einzigen Säugetiere, die wie Insekten organisiert sind
 - Nur Königin ist fortpflanzungsfähig und erzeugt mit einem Partner Nachkommen
 - Alle anderen sind eingeordnet in Kasten
 - Tunnelarbeiter
 - Bruthelfer
 - Soldaten
 - Kolonie, kann bis zu 300 Individuen erreichen
 - Dadurch, dass alle miteinander verwandt sind, entsteht eine Art Superorganismus. Jedes Mitglied der Kolonie ist mit der Königin verwandt

Der Nacktmull

- Den Krebs hat der Nacktmull besiegt. Nicht aber den Hang zu Aggression. Eine Kolonie ist nur dann stabil, wenn die Königin gesund und stark ist. Zeigt sie Schwäche, fordert ein anderes Weibchen sie zum Kampf auf Leben und Tod
 - Königin wird ausschliesslich durch tödliche Kämpfe mit vielen anderen Individuen gewählt. Es gibt keine friedliche Übernahme

Der Nacktmull: Preis für Langlebigkeit

- Entwicklung zu sehr geringem Grad an krankmachenden Genen hat als Preis **sehr geringen Grad an Anpassungsfähigkeit**
 - Leben unter der Erde braucht nur geringe genetische Flexibilität. Kaum Bedarf an Genen welche für Anpassung an sich verändernde Bedingungen notwendig sind => Evolution extrem verlangsamt
 - **Kaum Reaktionsmöglichkeiten auf plötzliche Veränderungen** oder neue Krankheitserreger

Erstrebenswert??

Evolutionenbiologische Aspekte des Alterns

Alterung

- **Altern ist in Natur Begleiterscheinung**, da Tiere selten am Alter, sondern durch externe Ursachen umkommen oder einen Fortpflanzungstod erleiden (Spinnen, Lachse, Kraken, Beutelmäuse)
- Maximale Lebenspanne von Organismus zu Organismus unterschiedlich (Eintagsfliege – Schildkröte, Grönlandwal)
 - Die meisten Organismen erreichen diese wegen Krankheiten, Unfällen oder Fressfeinden nicht
- Beim Menschen nähern sich immer mehr Menschen der maximalen Lebensspanne an

Alterung

- **Kummulation von somatischen Schäden => Zelluläre Alternsprozesse** unabhängig von Krankheiten, welche maximal erreichbare Lebensspanne definieren (beim Menschen etwa 120 Jahre)
- Anteil der genetischen Disposition an Lebenserwartung liegt bei etwa 20 bis 30%

Alternstheorien

Schadenstheorie: Stoffwechsel

- Läuft fortwährend in den Zellen ab und **produziert** Vielzahl von **toxischer Metabolite, v.a. freie Radikale**
 - Mit ungepaartem Elektron beladen (elektrochemisches Ungleichgewicht) => verbindet sich mit nächstbestem, mit hoher Elektronendichte ausgestatteten Molekül (direkt benachbarte Proteine, Fette oder DNA) => oxidiert und schädigt

Schadenstheorie

- Altern resultiert aus **Anhäufung von Schäden an Proteinen, Lipiden und DNA eines Organismus**
 - 3 hauptsächliche zelluläre Wartungsmechanismen zum Schutz vor Anhäufung molekularer Schäden
 1. Reduktion der verursachenden Moleküle
 - Antioxidative Enzyme verringern Konzentration von Pro-Oxidantien durch deren Abbau
 2. Reparatur
 - Z.B. DNA Reparaturmechanismen wirken Anhäufung von Schäden an Erbsubstanz entgegen
 3. Ersatz von beschädigten Molekülen, Organellen oder Zellen durch Abbau und Neusynthese
 - Hydra altert nicht, weil sie alle Zellen in ihrem Körper ersetzen und dadurch die Anhäufung von Schäden verhindern kann

Schadenstheorie

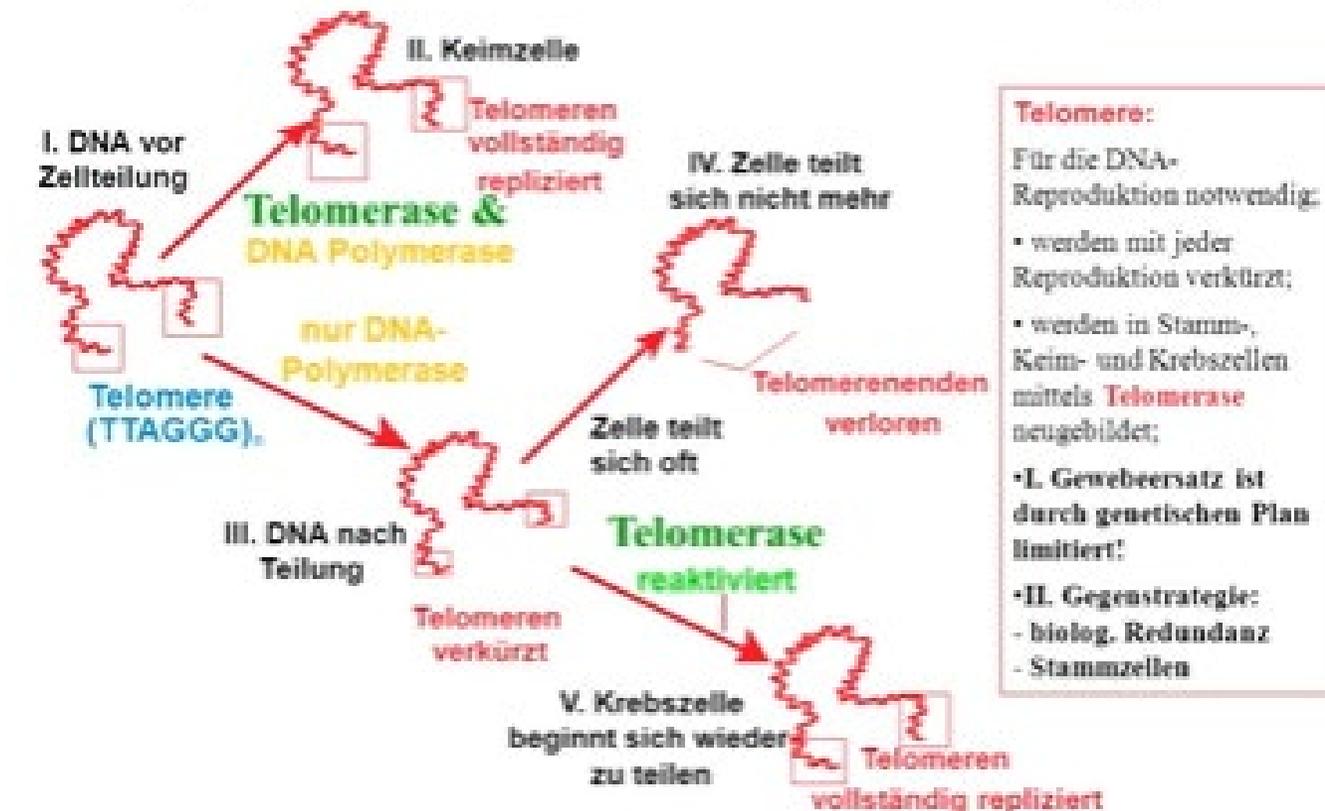
- Es ist unklar, warum die Schädigung in verschiedenen Arten so unterschiedlich schnell (und in manchen Fällen überhaupt nicht) erfolgt
 - Balance zwischen der Entstehung molekularer Schäden und deren Beseitigung durch entsprechende Reparatursysteme?

Telomerhypothese

- Telomere = «chromosomaler Abrisskalender»; verkürzen sich bei jeder Zellteilung ab Geburt
 - DNA der Telomere enthält keine Bauanleitung für Proteine
 - Ab bestimmter Telomerlänge hört Zelle auf sich zu teilen; wenn Sequenz aufgebraucht ist erfolgt der Zelltod
- Zeitpunkt von Zelltyp und Spezies abhängig
 - Galapagos-Riesenschildkröte: Maximales Alter 175 Jahre, Zellteilungen 125
 - Mensch: Maximales Alter 115 Jahre, Zellteilungen 60
 - Amerikanischer Nerz: Maximales Alter 10 Jahre, Zellteilungen 34
 - Kloniertes Schaf Dolly
 - Aus Zellen mit bereits verkürzten Telomeren
 - Starb deutlich vor der mittleren Lebenserwartung

Telomerhypothese

Telomerverkürzung limitiert proliferative Lebenserwartung



Apoptose

- Apoptose = programmierter Zelltod
 - Organismus tötet Zellen die von der Norm abweichen (z.B. molekulare Schäden) gezielt ab
 - Beim Altern betrifft dies u.A. besonders Muskelfaserzellen (Herzmuskel, etc.)

Entzündung

- Entzündungsaltern
 - Vermehrte Ausschüttung von entzündungsfördernden Zytokinen (Glykoproteinen), welche Wachstum und Differenzierung der Zelle bestimmt
- Systemische und chronische Entzündung schaden Zellen

Altern und Fruchtbarkeit

- Fortpflanzung geht auf Kosten der individuellen Überlebenschancen
 - Kostet Zeit, Energie und Ressourcen, die nicht für das eigene Überleben (z.B. Korrektur von Fehlern im Erbgut der Zellen) aufgewendet werden kann
 - Jeder Organismus muss sich Bedingungen seiner Umwelt anpassen, um Fortbestand und Erfolg der Art zu sichern
 - Ressourcen müssen zwischen eigenem Wachstum, Erhalt der Grundfunktionen und Fortpflanzung aufgeteilt werden

Altern als Kosten-Nutzen-Rechnung

- Stetige Instandhaltung des Organismus über Fortpflanzung hinaus stellt einen zu grossen energetischen Aufwand dar
 - Es lohnt sich einfach nicht, den Körper auf ewig jung zu halten
- Kompromisse zwischen Erhalt des Individuums und Erhalt seiner genetischen Linie
 - Evolution optimiert Populationsgrösse und Erhalt der eigenen genetischen Linie
 - Balance mehr zugunsten des Nachwuchses als der Erhaltung des Individuums

Konsequenz des Nicht-Alterns

- Wachstumsrate einer Population, wenn die Mitglieder ewig jung und ewig fruchtbar blieben wäre exponentiell

Warum werden wir trotzdem weit über die Fortpflanzungsfähigkeit hinaus immer Älter?

- Immer mehr Menschen erreichen heute ein extremes Alter (> 100 Jahre)
- Phänomen ist neu und wirft die Frage auf, weshalb und wo die Grenze ist

Mögliche Gründe für Langlebigkeit: Fortschritte in der Medizin

- Lässt Lebenserwartung steigen
 - Verbesserungen in Hygiene, Ernährung, med. Therapiemöglichkeiten
 - Chronischen Krankheiten sind ein Phänomen des 20. Jahrhunderts
Zuvor wurden die meisten Menschen einfach nicht alt genug

Mögliche Gründe für Langlebigkeit: Evolution

- Wesentliche Veränderung als unsere Vorfahren in **grössere Gehirne und in längere Jugend-/Entwicklungsphasen** investierten, um Kompetenzen (z.B. Optimierung der Nahrung) aufzubauen => Feedbackschleife in Richtung Langlebigkeit
 - Grössere Gehirne und eine längere Entwicklungsphase, **lohnen sich nur bei längerem Leben**

Mögliche Gründe für Langlebigkeit: Aufzucht und Unterstützung des Nachwuchses

- **Alt werden für die Enkelkinder**
 - Seit Menschen mehr und mehr Werkzeug einsetzen und damit Wissen weitergeben müssen, drängte uns der evolutionäre Druck zu einer längeren Jugendzeit und zu einer Lebensdauer weit über die reproduktive Phase hinaus
- Es ist wichtig, dass wir uns um unsere Enkelkinder kümmern
Überleben jenseits des reproduktiven Alters hat somit einen evolutionären Wert

Mögliche Gründe für Langlebigkeit: Aufzucht und Unterstützung des Nachwuchses

Ronald D. Lee's Theorie

- Ist mathematisch formuliert und kann erklären, warum manche Lebewesen ein hohes Alter erreichen, obwohl sie relativ früh ihre Fruchtbarkeit einbüßen
- **Nicht nur Reproduktion, sondern auch Aufzucht ist entscheidend**

Ronald D. Lee. Rethinking the evolutionary theory of aging: Transfers, not births, shape senescence in social species. Proceedings of the National Acadamey of Sciences. DOI "10.1073_pnas. 1530303100

Prävention der Alterung

Prävention der Alterung

- **Lebensstil** und äussere Faktoren haben starken Einfluss
- **Reserve**, die im Lauf des Lebens durch körperliche oder geistige Aktivität angelegt wird
 - Beeinflusst, ob Zugewinn an Lebensjahren bloss ein Mehr an kranken Jahren bedeutet
 - Menschen ohne diese Sicherheitsreserve verfallen im Alter rasch, sobald erste krankheitsbedingte Rückschläge auftreten.
 - Geistiges Training bildet neurale Reserve für das Alter
 - Ältere die geistig aktiv sind, erreichen Aktivierung von Hirnarealen (fMRI), die sich von jener der Jüngeren nicht unterscheidet

Prävention der Alterung

- Kalorienrestriktion
 - Je langsamer Stoffwechsel läuft, desto schonender
 - Weniger Zellteilungen bedeuten geringere Ausreizung der Telomer-Reserve und weniger schädliche Oxidationsprozesse
 - Einschränkung der Ernährung bei Fadenwurm, Fruchtfliege oder Maus kann Lebensdauer bis zum Doppelten erhöhen
 - Radikale Vertreter der kalorischen Restriktion mit strikter Einhaltung einer Extremdiät und ständigem Hungergefühl hoffen mit einem langen Leben bis weit über 100 belohnt zu werden
 - **Warum alt werden und immer Hungrig sein?**
 - Leben in völliger Askese ist nicht praktikabel, teilweise ungesund und macht keine Freude. Bewirkt höhere Selbsterhaltung auf Kosten der Fortpflanzung

Insulin-Komplex

- Insulin bestimmt «Drehzahl des Stoffwechsel-Motors»
 - Möglichst schonende Insulin-Produktion durch Restriktion von hochglykämischen Nahrungsmitteln (Zucker, Weissmehl etc.) scheint wichtige Vorsorgemassnahme gegen vorzeitige Alterung zu sein
 - Wichtigste bislang bekannte Gene der Langlebigkeit (daf-2, age-1, daf-16), sind alle Komponenten des Insulin-Komplexes, die durch reduzierte Signalübertragung aktiviert werden

Prävention der Alterung

- Wirkstoffe
 - Kein wirksames zugelassenes Heilmittel vorhanden
 - Grauer Markt für «vielversprechende» Anti-Aging- Substanzen
 - Nachgewiesenerweise unwirksam oder nachteilig
 - Z.B. Telomerase erhöht Risiko für Krebserkrankungen

Altersgrenzen

Grenzen

- Die Ältesten der Alten sind im Verlauf des 20. Jahrhunderts bis 1995 immer älter geworden. Seitdem hat sich der Rekord bei 115 Jahren eingependelt (2016, Albert Einstein College of Medicine, New York)
- Studie mit Daten von 3900 „Super-Alten“ aus Italien – Menschen, die alle ihren 105. Geburtstag gefeiert hatten (James Vaupel, Kenneth Wachter, Science 2018)
 - Ab 105 bleibt Sterberisiko ziemlich gleich; es ist sehr hoch, aber es wird nicht mehr höher

Und zum Schluss



“At your age, good health is pretty much a thing of the past. My advice is, find an illness you enjoy.”

...und ein Blick der alles relativiert....



The star-forming region known as the Pillars of Creation as seen by the JWST (James Webb Space Telescope) this year. JWST's lets it see to the red nascent stars inside. NASA; ESA; CSA; STSCI; HUBBLE HERITAGE

Herzlichen Dank für die Aufmerksamkeit