

Ist Altern heilbar?

Altersforschung zwischen Heilsversprechen und biologischer Erkenntnis

Das Phänomen des menschlichen Alterns kann unter vielen Perspektiven thematisiert werden: im Rahmen der Humanbiologie, der Medizin und Psychologie, aber ebenso im Rahmen der Sozialgeschichte, der Kulturgeschichte und der tonangebenden religiösen Überzeugungen einer Gesellschaft (vgl. *Biomolecular Aspects of Aging* 2002). Altern ist eine Bürde, die jeder einzelne, alternde Mensch, der seinem Tod entgegensieht, zu ertragen hat. Die abnehmende Leistungsfähigkeit, die mit fortschreitendem Alter unweigerlich einhergeht, hat vielfältige Rückwirkungen auf das Verhalten und Erleben des alternden Individuums. Sie ist auch eine Bürde für die nachfolgenden Generationen einer Gesellschaft, von deren Einstellungen und Produktionskraft es abhängt, ob alternde Menschen ein menschenwürdiges Leben führen können. In diesem Beitrag beschäftigen wir uns mit den biologischen Ursachen der Alterungsprozesse beim Menschen (Hayflick 1996, Ricklefs u. Finch 1996, Kirkwood 2000). Wir wollen versuchen, ein tieferes Verständnis der evolutionären Gründe von Altern und Tod zu vermitteln und unsere Einschätzung der Möglichkeiten und Grenzen der molekularen Gerontologie, der Altersforschung zu Beginn des 21. Jahrhunderts darzustellen.

Maximale Lebensspanne, Lebenserwartung und demographischer Wandel

Als maximale Lebensspanne wird die höchste potentiell mögliche Lebenserwartung aller Individuen einer Spezies bezeichnet. Die nachweisbar dokumentierte, maximale Lebensspanne des Menschen beträgt nach verschiedenen Literaturangaben etwa 115 bis 120 Jahre (Höhn 2002). Die Zahl der Menschen, die dieses Alter erreicht haben, ist verschwindend gering. Um diese Lebensspanne ausschöpfen zu können, benötigt ein Mensch, neben einer optimalen Kombination von Genen, die für die Instandhaltung der Zellen, Gewebe und Organsysteme des Körpers wichtig sind, auch ideale Umweltbedingungen sowie eine große Portion Glück, um den vielen inneren und äußeren Zufällen zu entgehen, die zu einem vorzeitigen Lebensende führen können. Die durchschnittliche Lebenserwartung, also die Lebensdauer, die die Menschen unter normalen Bedingungen tatsächlich erreichen, ist daher sowohl für den einzelnen als auch für die Gesellschaft von viel größerer Bedeutung.

Eine wesentliche Erhöhung der Lebenserwartung der Menschen in den Industrieländern wurde zuerst durch die Verbesserung der allgemeinen Lebensstandards erreicht. Fortschritte in den Naturwissenschaften und der Medizin des 19. und 20. Jahrhunderts führten zu einer entscheidend verbesserten Vorbeugung und Therapie bei zahlreichen lebensbedrohenden Infektionskrankheiten, wodurch die Sterblichkeit vor allem von Säuglingen und Kleinkindern weiter gesenkt werden konnte. Lag die durchschnittliche Lebenserwartung in Deutschland Anfang des 20. Jahrhunderts noch bei 46 Jahren, so liegt sie heute – 100 Jahre später – für Männer bei etwa 75 und bei Frauen bei etwa 81 Jahren (vgl. www.destatis.de/basis/d/bevoe/bevoegra2.htm). Hinzu kommt, daß sich in den letzten Jahrzehnten die noch zu erwartende Lebenszeit alter und sehr alter Menschen stark erhöht hat. Wer den Fährnissen des Säuglingsalters, der Jugend und des mittleren Lebensalters entgangen ist, kann als 80-jähriger noch mit durchschnittlich sieben bis acht weiteren Lebensjahren rechnen. Die Zahl der 100-jährigen hat in den letzten Jahren exponentiell zugenommen.

Wird es, kann es überhaupt im 21. Jahrhundert so weitergehen und mit welchen gesellschaftlichen Folgen müssen wir rechnen (Wallace 1999)? Werden immer mehr Menschen in den wohlhabenden Ländern ein Alter nahe der maximalen Lebensspanne von 120 Jahren erreichen? Besteht gar eine Chance, daß sich die maximale Lebensspanne für zahlreiche Menschen über die derzeit geltende Grenze hinaus verlängern läßt?

Gleichzeitig mit der gestiegenen Lebenserwartung hat seit dem Ende des 19. Jahrhunderts in den europäischen Ländern eine Verminderung der Geburtenziffer stattgefunden, die sich in Deutschland nach 1965 („Pillenknick“) besonders stark fortgesetzt hat. Eine zunehmende Überalterung der Gesellschaft ist die Folge. Die aktuelle Bevölkerungsstruktur weicht immer mehr von der Form der klassischen Bevölkerungspyramide ab (Höhn 2002). Diese Veränderung der Altersstruktur wird weitreichende Konsequenzen für unsere Gesellschaft haben. Die Debatte um die Finanzierbarkeit unseres Gesundheitswesens, bei der eine Altersbegrenzung für medizinische Leistungen diskutiert wird (vgl. Wiemeyer 2003), verdeutlicht den Ernst dieses sich ständig verschärfenden Problems.

Altern als Krankheit?

Seit Menschengedenken gibt es den Traum von der ewigen Jugend. Die seit dem Mittelalter in Literatur und bildender Kunst überlieferte Vorstellung von einem Jungbrunnen, dem ein alter Mensch verjüngt entsteigt, versinnbildlicht diesen Traum. Der Anspruch einer Leistungsgesellschaft wie der unseren ist Straffheit, Fitneß und Jugendlichkeit, denn solche Eigenschaften signalisieren, daß man den gesellschaftlichen Anforderungen gewachsen ist. Um diesem „Jugendwahn“ zu entsprechen, geben Menschen Milliardenbeträge für werbeträchtige und teure Kos-

metika aus oder lassen gar schönheitschirurgische Eingriffe über sich ergehen. Ohne abgesicherte Kenntnisse möglicher schädlicher Folgen einer langfristigen Einnahme werden Medikamente verschrieben, die Altersprozesse aufhalten sollen, aber deren Wirkungen umstritten sind. Menschen wollen sich mit dem Altern als einem unabwendbar zum Leben gehörenden Prozeß nicht abfinden. Sie sehen den Alterungsprozeß und die dazugehörigen Alternerscheinungen als eine Krankheit an. Sie werden als Verschleißerscheinungen des Körpers betrachtet, denen mit den Mitteln der molekularen Medizin zu Leibe gerückt werden muß und zuleibe gerückt werden kann. „Anti-Aging“ gilt als ein Megatrend des 21. Jahrhunderts.

Worauf gründet diese Vorstellung und woher kommt die Erwartung von der Besiegbarkeit des Alterns? Seit der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts hat sich eine Wissenskultur des technologisch Machbaren entwickelt. Ein mechanistisch-funktionales Weltbild ist entstanden, das den Körper lediglich als komplexe Maschine betrachtet. In der heutigen Leistungsgesellschaft mit ihrer normativen Hochbewertung von Jugend, Vitalität und Leistung ruhen große und nach unserer Überzeugung auch berechnete Hoffnungen auf der Weiterentwicklung der naturwissenschaftlich technisch orientierten Medizin. Doch die Kehrseite sind Heilserwartungen und Heilsversprechen, die häufig als voreilig oder übertrieben, manchmal sogar als völlig unrealistisch einzustufen sind. Immer wieder ist in den Medien zu lesen, daß Wissenschaftler mittels Gentechnik „Alternsgene“, im Zweifelsfall sogar *das* „Alternsgen“ gefunden hätten. Als ein Beispiel sei das 1996 erschienene Buch von Michael Fossel mit dem Titel „Das Unsterblichkeitsenzym“ genannt, in dem die Umkehrung des Alterungsprozesses als möglich verkündet wird.

Altern aus evolutionsbiologischer Sicht

Viele Alternsforscher haben die Auffassung vertreten und manche vertreten sie heute noch, das Altern des Menschen und der daraus folgende natürliche Tod sei, ebenso wie seine gesamte Entwicklung, ein genetisch programmierter Prozeß (Prinzinger 1996, ders. 2003). Auf der Grundlage von Darwins Evolutionstheorie hat der Freiburger Zoologe August Weismann (1834–1914) im späten 19. Jahrhundert die ersten Abhandlungen zu den evolutionsbiologischen Ursachen des Alterns und des Todes verfaßt (Weismann 1892, Kirkwood u. Cremer 1982, Cremer 1985). Weismanns Ansicht nach traten natürliche, durch innere, zelluläre Ursachen hervorgerufene Alterungsprozesse zum ersten Mal bei Vielzellern auf. Er hatte erkannt, daß bei allen Tieren eine Trennung der für die Fortpflanzung zuständigen Keimbahnzellen von den übrigen Körperzellen (somatischen Zellen) besteht. Für den Erhalt des Lebens, so folgerte er, müßten die Keimbahnzellen, aus denen sich die reifen Ei- und Samenzellen bilden, potentiell unsterblich sein. Gleiches gelte nicht für die somatischen Zellen. Auch ein potentiell unsterbliches Lebewesen erleidet über kurz oder lang einen durch äußere

Einflüsse verursachten Tod, etwa durch Unfall oder als Beute eines Räubers. Selbst für den Fall, daß ein Individuum allen äußeren Todesursachen entgeht, wird es im Lauf der Zeit durch Verletzungen, Krankheiten oder Verschleiß zunehmend hinfällig werden und immer weniger zur Fortpflanzung und Arterhaltung beitragen können.

Auf diesen Überlegungen basierte Weismanns „adaptive Theorie“ des Todes. Der natürliche Tod wird als Anpassungsvorgang betrachtet, der für die Erhaltung der Art vorteilhaft ist. Zufällig auftretende Veränderungen in der DNA (Mutationen), die diesen Anpassungsvorgang fördern, sollten demnach durch die Selektion bevorzugt werden. Ein hinfalliges Individuum kann keinen weiteren Beitrag mehr für die Arterhaltung leisten, konkurriert jedoch mit seinen Artgenossen, darunter die eigenen Nachkommen, um lebenswichtige Ressourcen und schmälert damit deren Überlebens- und Fortpflanzungschancen. Nach dieser adaptiven Theorie von Altern und Tod wurde im Lauf der Evolution der Eintritt des Todes bei jeder Art so programmiert, wie es für den Erhalt der Art am günstigsten ist. Ein genetisch gesteuerter Prozeß führt Altern und Tod aktiv herbei und ist dafür verantwortlich, daß die Lebensspanne auf die Länge eingestellt wird, die unter den Bedingungen der jeweiligen Umwelt einer Spezies (ihrer ökologischen Nische) die günstigste Aussicht auf eine möglichst große Zahl gleichzeitig existierender, lebenskräftiger Individuen bietet.

Die auf den ersten Blick folgerichtig erscheinende Theorie einer genetisch programmierten Lebensspanne enthält bei genauerer Betrachtung zirkuläre Argumente. Mit seinem Szenario von den hinfalligen Alten, die die Überlebens- und Fortpflanzungschancen der Jungen mindern, unterstellte Weismann bereits die Unausweichlichkeit solcher Hinfalligkeit, ohne dabei zu erklären, warum die Evolution via Mutation und Selektion nicht vielmehr zu Bauplänen und Reparaturmechanismen geführt hat, mit denen ein natürliches Altern vermieden wird (Cremer 1985). Für die langfristige Überlebenschance einer Population wäre es von Vorteil, wenn sie nur aus möglichst gesunden, fortpflanzungsfähigen Individuen bestünde. Dies würde jedoch eine planende Instanz in der Evolution voraussetzen, die die Vorteile für die gesamte Population vorhersehend, durch die Erfindung eines programmierten Todes dafür sorgt, daß verbrauchte Individuen entfernt würden.

Wenn man anstelle solcher unhaltbar gewordener Vorstellungen einer geplanten Evolution akzeptiert, daß die wirkliche Evolution auf zufälligen Mutationen beruht, deren Überlebenswert durch die Selektion ausschließlich im Hinblick auf unmittelbare Fortpflanzungsvorteile geprüft wird und eben nicht im Hinblick auf Vorteile oder Nachteile, die erst in einer unbestimmten Zukunft eintreten, dann gerät man mit adaptiven Theorien des Alterns in große Schwierigkeiten. In adaptiven Theorien von Altern und Tod scheinen planerische Elemente zu stecken, die seit Darwin fragwürdig geworden und für heutige Evolutionsbiologen, auch für die beiden Verfasser, nicht mehr akzeptabel sind.

Schon Weismann erkannte diese Schwierigkeiten. In seinen weiteren Arbeiten zur Evolution des Alterns sah er die Entstehung von Altern und Tod nicht mehr als eine

gewinnbringende Anpassung, sondern interpretierte sie als evolutionsbiologische Folge *nicht-adaptiver* Mechanismen. Auch hier beginnt die Überlegung mit der Voraussetzung, daß im Lauf der Evolution diejenigen Organismen bevorzugt werden, die in ihrer vorgegebenen Umwelt, ihrer ökologischen Nische, möglichst viele überlebensfähige Nachkommen produzieren und daß jedes Lebewesen über kurz oder lang einem äußeren Ereignis zum Opfer fallen wird. Ein möglicher Reproduktionserfolg aber, der nicht stattfinden kann, da das Individuum zu diesem Zeitpunkt mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit bereits einer der vielfältigen Todesursachen zum Opfer gefallen ist, hat für die darwinistische Evolution keinen Selektionswert.

Aus dieser Überlegung heraus entwickelte der Nobelpreisträger Peter Medawar (1915–1987) die Theorie, daß die Selektion keine Chance hat, schädliche, zum Tod führende Gene zu entfernen, wenn diese Gene erst spät in der statistisch zu erwartenden Lebenszeit aktiv werden (Medawar 1957). Tritt die schädliche Wirkung einer solchen Mutation dagegen bereits zu einem Zeitpunkt ein, zu dem ein konkurrierendes Individuum ohne diese Mutation noch eine hohe Chance zu leben und sich fortzupflanzen hat, dann sollte sie einer starken negativen Selektion unterliegen. Dies kann entweder geschehen, indem das mutierte Gen mit dem Tod seiner Träger verschwindet oder auch, indem es durch weitere Mutationsschritte in anderen Genen gelingt, die Aktivierung des schädlichen Gens im Organismus genügend lange hinauszuschieben.

Der Evolutionsbiologe George Williams (Nesse u. Williams 2000) hat die Theorie eines nicht-adaptiven Alterns mit folgender Überlegung entscheidend weitergeführt: Möglicherweise alle, zumindest sehr viele unserer Gene haben nicht nur eine, sondern vielfältige Wirkungen. Sie werden im Fachjargon als pleiotrope Gene bezeichnet. Je größer die frühen Vorteile sind und je später die schädigenden Nebenwirkungen eintreten, desto mehr werden solche pleiotropen Gene sich durchsetzen. Aus Williams Sicht werden also nicht, wie die adaptive Theorie behauptet, „Alterungsgene“ selektiert, weil das Altern an und für sich einen Vorteil böte, sondern es kommt zum genetisch bedingten Altern, weil die Selektion gegenüber später auftretenden nachteiligen Effekten pleiotroper Gene wirkungslos ist.

Während Williams das Problem des Alterns aus der Sicht der Evolution der beteiligten Gene angeht, beschäftigt sich der Gerontologe Tom Kirkwood mit den biologischen Mechanismen, die einen Organismus am Leben erhalten. Nach seiner „disposable soma“-Theorie des Alterns (Kirkwood 2000) liegt der Grund unseres Alterns und Sterbens darin, daß unser Körper ähnlich den Wegwerfprodukten heutiger Zeit ein „Wegwerf-Soma“ ist, in dessen Lebensdauer nur ein begrenzter Aufwand gesteckt wird. Auch hier wird der sinnvolle und nötige Aufwand evolutionsbiologisch begründet. Die Energie, die für die Produktion von Nachkommen eingesetzt wird, kann nicht für die Reparatur der DNA und anderer Schäden in den Körperzellen, kurz für den dauerhaften Erhalt des eigenen Daseins verwendet werden. Diejeni-

gen Organismen werden den größten Fortpflanzungserfolg und damit aus Sicht der Evolutionstheorie die höchste biologische Fitneß erzielen, die es am besten verstehen, die verfügbaren Ressourcen ihrer ökologischen Nische in lebensfähige Nachkommenschaft umzusetzen. Die Keimbahnzellen unseres Körpers besitzen eine potentiell unbegrenzte Vermehrungsfähigkeit, um sie von Generation zu Generation weitergeben zu können. Das bedeutet, die Präzision der Schadenbeseitigung muß in der Keimbahn sehr hoch sein, damit es nicht zu einer Akkumulation von Fehlern und so zu einer „Fehlerkatastrophe“ kommt. Diese Notwendigkeit hingegen besteht bei den Körperzellen nicht. Es genügt, deren Funktionen so lange möglichst perfekt zu erhalten, daß das einzelne Individuum seine von der ökologischen Nische vorgegebene statistische Fortpflanzungszeit in guter Gesundheit überleben kann.

George Williams und Tom Kirkwood sind führende Vertreter der Auffassung, daß das Altern bei den meisten Tieren und auch beim Menschen im wesentlichen auf die zufällige Akkumulation von Fehlern zurückzuführen ist, die ungenügend oder gar nicht repariert werden, und zwar nicht deshalb, weil die Evolution besserer Reparaturmechanismen prinzipiell unmöglich war, sondern deshalb, weil kein Selektionsdruck bestanden hat, die Mechanismen zu entwickeln und die Energie bereitzustellen, die für eine ausreichende Reparatur erforderlich wären. Die Frage, weshalb es aus der Sicht der Evolutionsbiologen zum Altern kommt, faßt Kirkwood folgendermaßen zusammen:

„Erstens, weil die Gene den Organismus als entbehrlich behandeln. Sie investieren gerade genug in seine Instandhaltung, um ihn in die Lage zu versetzen, in der Wildnis seine natürliche Lebenserwartung in guter Form zu erleben. Mehr Aufwand wäre Verschwendung. Zweitens kann es Beschränkungen im Bauplan geben, die die Interessen des Organismus in der Jugend auf Kosten seiner langen Haltbarkeit begünstigen. Schließlich wirkt die natürliche Selektion in der Wildnis nicht gegen spät einsetzende Mutationen, die sich auf diese Weise ungehindert in der Erbmasse ansammeln können. Aus unserer Sicht bleibt das Problem das gleiche, welcher Mechanismus auch wirken mag. Die rapide soziale und kulturelle Entwicklung des Menschen hat unsere biologische Evolution überholt. Wir haben die Sterblichkeit auf Grund äußerer Gefahren stark reduziert, damit aber die Sterblichkeit auf Grund innerer Ursachen nur umso deutlicher ins Licht gerückt. Wenn wir den Kampf gegen die Wirkung des Alters annehmen, wenden wir uns damit gegen die in der Evolution gewachsene Konstruktion unseres Körpers und seine Wartungs- und Instandhaltungssysteme. Wenn wir diese Erkenntnis nutzen wollen, um die Qualität unserer späten Lebensjahre zu verbessern, dann müssen wir noch beträchtlich mehr darüber wissen, wie der Vorgang des Alterns sich tatsächlich vollzieht“ (Kirkwood 2000, 99).

Grenzen und Möglichkeiten der molekularen Gerontologie

Auf Grund dieser nicht-adaptiven Evolution erleben Menschen im hohen Alter die Folgen einer im Lauf des Lebens angefüllten Pandora-Büchse von Abnutzungser-

eignissen und Schäden. Sie hätten vielleicht verhindert oder vollständig repariert werden können, aber es fehlte am Selektionsdruck dafür.

Im Zentrum der heutigen Forschung stehen die molekularen Ursachen von Alterungsprozessen auf der Zellebene. Eine der meistdiskutierten Theorien ist die „oxidative Streßtheorie“, die wir im folgenden exemplarisch herausgreifen möchten. Die oxidative Streßtheorie behauptet, daß eine wesentliche Ursache des Alterungsprozesses durch Radikale verursachte Zellschäden auf molekularer Ebene sind (Finkel u. Holbrook 2000). Die wichtigste Quelle solcher zellschädigender Radikale ist der Atmungs- und Energiegewinnungsvorgang. Bei der Atmung von Sauerstoff entstehen in allen Zellen ständig „radikale“ reaktive Sauerstoffderivate (der wissenschaftliche Fachausdruck dafür ist „reactive oxygen species“, im folgenden ROS genannt), die ein ungepaartes, freies Valenzelektron besitzen und sozusagen „radikal“ darauf erpicht sind, ihr ungepaartes Elektron durch eine Bindung mit anderen Molekülen einer Paarung zuzuführen. Bei dieser Reaktion kommt es zu Schäden verschiedenster Moleküle, darunter die DNA und die Proteine im Zellkern und im Zelleib (dem Cytoplasma), aber auch von Lipiden in den Zellmembranen. Der Sauerstoff, ohne dessen ständige Zufuhr wir alle sofort sterben müssen, ist auch ein schweres, zerstörerisches Gift.

In allen zellkernhaltigen Zellen findet die hauptsächliche Energiegewinnung in besonderen Organellen, den Mitochondrien statt. Sie sind die Kraftwerke der Zelle und befinden sich in großer Zahl im Cytoplasma (Margulis 1999). Nach der inzwischen als gesichert anerkannten Endosymbiontentheorie sind Mitochondrien aus bakterienähnlichen Zellen hervorgegangen. Sie gelangten im Verlauf der Evolution in andere Zellen, die bereits Kerne enthielten, aber für ihre Energiegewinnung bis dahin vollständig auf die anaerobe, also ohne Sauerstoffverbrauch ablaufende Gärung angewiesen waren. Die Mitochondrien haben eine eigene DNA mit eigenen Genen und können sich selbständig innerhalb einer Zelle vermehren. Durch die Sauerstoffatmung konnten die Zellen ihre Energieausbeute gegenüber der anaeroben Gärung um das 19fache verbessern. Dies bot einen enormen evolutiven Vorteil. Der toxische Sauerstoff wurde so zur Voraussetzung für die Entwicklung komplexer, vielzelliger Lebewesen mit hohem Energieverbrauch.

Der Mechanismus der Energiegewinnung in den Mitochondrien ist auf der molekularen Ebene in allen Details bekannt und wird in jedem Lehrbuch der Biochemie beschrieben. Für unsere Zwecke genügt es zu wissen, daß Mitochondrien Enzymkomplexe enthalten, die insgesamt als Atmungskette bezeichnet werden. Eine funktionierende Atmungskette ist die notwendige Voraussetzung für eine hocheffiziente Energiegewinnung in den Zellen unseres Körpers. Die Kehrseite dieser bahnbrechenden evolutionären Erfindung der Zellatmung zeigt sich darin, daß bei der Tätigkeit der Atmungskette ständig ROS entstehen. Je größer der Energiebedarf der Zelle ist, desto mehr werden gebildet. Auf diese Weise steht die Generierung von ROS in einem direkten Zusammenhang mit der Stoffwechselrate.

Zellen haben im Lauf der Evolution effiziente Mechanismen entwickelt, die dem Schutz vor ROS bzw. der Reparatur der dadurch erzeugten Schäden dienen. In den Zellen wirken Enzyme, die ROS sofort bei ihrer Entstehung entfernen können, bevor sie andere lebenswichtige Moleküle und Strukturen der Zelle schädigen können. Bereits entstandene Schädigungen der Proteine können, solange die Gene und die Mechanismen zur Gensteuerung intakt bleiben, durch neue Proteine ersetzt werden. Zusätzlich verfügt die Zelle über eine Vielfalt nieder-molekularer Antioxidantien, die als sogenannte Radikalfänger dienen. Dazu gehört zum Beispiel Ascorbat (Vitamin C). Eine erhöhte Zufuhr dieser Antioxidantien durch die Nahrung könnte einen Ansatz darstellen, den oxidativen Streß der Zelle zu reduzieren. Allerdings konnte bis jetzt kein lebensverlängernder Effekt nachgewiesen werden. In zu großer Menge dagegen können Antioxidantien schädliche Wirkungen haben. Menschen, die andauernd hohe Mengen an Vitamin C (mehr als 500 mg) zu sich nehmen, laufen Gefahr, damit Mutationen auszulösen (Podmore u. a. 1998, Finkel u. Holbrook 2000). Bevor die Einnahme von Antioxidantien in gebotenen Grenzen verantwortungsvoll propagiert werden darf, bedarf es eines viel größeren Verständnisses ihrer pharmakologischen Eigenschaften.

Die Fähigkeit der Zellen, eine ausgewogene Balance zwischen der Produktion von ROS und den zellulären Schutzfunktionen durch Enzyme und Antioxidantien aufrecht zu erhalten, bestimmt das Ausmaß des oxidativen Stresses. Um DNA-Schäden, die trotz aller Schutzfunktionen entstehen, zu beseitigen, haben Zellen ein weiteres Sicherheitsnetz in Form von verschiedenen DNA-Reparatur-Mechanismen entwickelt. Im Lauf der Zeit jedoch überschreitet das Ausmaß der oxidativen Schäden zunehmend die Schutz- und Reparaturkapazitäten der Zelle, nicht zuletzt auch deshalb, da diese Mechanismen selbst durch die ROS geschädigt werden und so allmählich ihre Effizienz einbüßen.

Neben der körpereigenen Generierung von ROS als Konsequenz von Stoffwechselaktivitäten, gibt es aber auch zahlreiche Umwelteinflüsse, die zu einer hohen intrazellulären Konzentration von ROS beitragen. Dazu zählen Strahlungen verschiedenster Art, angefangen vom UV-Licht über energiereiche kosmische Strahlung bis hin zu natürlichen und von Menschen gemachten radioaktiven Strahlungsquellen.

Wenn die Schäden zu groß geworden sind, wird ein Programm aktiviert, das gezielt zum Tod dieser Zellen führt. Dieser als Apoptose bezeichnete genetisch programmierte Zelltod stellt somit die letzte Schutzinstanz des Körpers dar, um die Integrität der Gewebe und letztlich des ganzen Körpers zu gewährleisten. Je langlebiger ein Organismus ist, desto besser ist die Widerstandsfähigkeit seiner Zellen gegen oxidativen Streß evolviert. Ein besseres Verständnis der verschiedenen Ebenen der zellulären Streßantwort wird auch ein vertieftes Verständnis zellulärer Alternsprozesse und alternsbedingter Krankheiten ermöglichen.

In vielen verschiedenen Studien zur Erhärtung der oxidativen Streßhypothese konnte gezeigt werden, daß alternde Zellen und Organismen eine zunehmende Akkumulation oxidativer Schäden ihrer DNA aufweisen. Die mitochondrielle DNA ist

für solche Schäden stärker anfällig als die DNA im Zellkern. Mögliche Gründe dafür sind die unmittelbare Nähe zur „Hauptquelle“ von ROS, sowie ein wesentlich weniger effizientes DNA-Reparatursystem im Vergleich zum Zellkern. Ein Anstieg oxidativer Schäden der mitochondriellen DNA führt unausweichlich zu einer abnehmenden Funktion und Integrität der Mitochondrien. Zunehmende Schädigung der Mitochondrien, insbesondere ihrer Atmungskette wiederum führt zu einer vermehrten Freisetzung von ROS und damit weiteren Schädigungen vor allem der mitochondriellen DNA. So entwickelt sich schließlich ein Teufelskreis zunehmender Schäden, wodurch die Zelle immer schlechter in der Lage ist, die Homöostase, d.h. ihr inneres physiologisches Milieu aufrecht zu erhalten – sie altert.

Aus der Sicht der oxidativen Streßtheorie des Alterns erscheinen Radikale als die molekularen Bösewichte, deren rasche und vollständige Beseitigung aus der Zelle Voraussetzung für die Erfüllbarkeit von Heilsversprechen eines längeren und gesünderen Lebens ist. Hier taucht ein neues, überraschendes Problem auf. Radikale sind nicht nur Gegner unserer Gesundheit, sie helfen uns sogar oftmals, unsere Gesundheit zu erhalten. Ebenso wie beim giftigen Sauerstoff hat es die ungeplant durch Mutation und Selektion voranschreitende Evolution fertiggebracht, auch Sauerstoffradikale zum Nutzen des Organismus einzusetzen. Im Fall einer Infektion durch Bakterien oder Viren produzieren körpereigene Abwehrzellen Sauerstoffradikale, um damit befallene Zellen abzutöten und aus dem Körper zu eliminieren. Darüber hinaus haben Experimente Hinweise darauf gegeben, daß ROS sogar notwendig sein könnten, da sie als „Mediatoren“ in der normalen zellulären Signalübertragung eine wichtige Rolle spielen.

Die Funktionalität eines vielzelligen Organismus, seine Entwicklung und auch seine Alternsprozesse beruhen auf überaus komplexen und sensitiven Netzwerken von Gen-Umwelt-Interaktionen, deren Erforschung erst am Anfang steht. Eingriffe in die Entstehung und Beseitigung von intrazellulären ROS können die delikate Balance von Prozessen stören, die für die Aufrechterhaltung der normalen Funktionen der Zelle unabdingbar sind. Allen Ansätzen, den Alternsprozess zu verzögern, indem man versucht von außen die auf Dauer zunehmende Fehlerakkumulation aufgrund von oxidativem Streß zu kompensieren, ist deshalb die Gefahr eigen, mehr zu schaden als zu nutzen.

Zelluläre Alternsforschung an Zellkulturen und Modellorganismen

Seit die amerikanischen Alternsforscher Leonard Hayflick und Paul S. Moorhead 1961 erstmals nachgewiesen haben, daß menschliche Bindegewebszellen (Fibroblasten) in der Zellkultur nur eine begrenzte Teilungsfähigkeit besitzen, sind solche Kulturen zu einem der verbreitetsten und erfolgreichsten Studienobjekte des zellulären Alterns beim Menschen geworden. Zu den derzeit gängigsten Modellorganismen zählen der Fadenwurm „*Caenorhabditis elegans*“, die Fruchtfliege „*Drosophila melanogaster*“ und die Maus „*Mus musculus*“. Die Basenabfolge in den DNA-Fäden so-

wohl dieser drei Organismen als auch des Menschen ist bereits vollständig sequenziert worden. Alle Modellorganismen zeichnen sich dadurch aus, daß sie leicht im Labor gehalten werden können und in kurzer Zeit viele Nachkommen haben. Durch gezielte genetische Veränderungen und kontrollierte Kreuzungen können Tierstämme gezüchtet werden, in welchen jedes dieser Tiere eine identische genetische Mutation trägt. Auf diese Weise versuchen Wissenschaftler über die Funktion einzelner Gene Aufschluß zu erhalten. Die Auswirkungen solcher genetischer Veränderungen lassen sich an Modellorganismen nicht zuletzt auch deshalb gut beobachten, weil jeweils auch die Umweltbedingungen weitestgehend kontrolliert werden können.

Die Untersuchungen an Modellorganismen sind für die medizinische Forschung deswegen interessant, weil die gefundenen Mechanismen, Gene und Genprodukte auch beim Menschen eine wesentliche Rolle spielen. Inzwischen wissen wir, daß die Gene und Mechanismen, die alle Sauerstoff atmenden Organismen vor den schädigenden Folgen reaktiver Sauerstoffderivate schützen, schon vor mehr als 500 Millionen Jahren vorhanden gewesen sein müssen und so stark konserviert wurden, daß von den Ergebnissen bei Modellorganismen auch Rückschlüsse auf den Menschen möglich erscheinen.

Bei allen drei Modellorganismen, dem Fadenwurm, der Fruchtfliege und der Maus, ist es Forschergruppen gelungen, durch gezielte genetische Veränderungen die Lebensspanne der Tiere deutlich zu verlängern. Einige der Gene mit lebensverlängernder Wirkung scheinen in Schutz- und Reparaturmechanismen oxidativer Schäden, sowie in der Kontrolle der Metabolismusrate eine Rolle zu spielen. Dieses Ergebnis läßt sich problemlos in die oxidative Streßtheorie einordnen. Gene, die mit einer Reduzierung der Lebensspanne in Verbindung gebracht werden, scheinen dagegen unmittelbar für die Zwecke der Fortpflanzung benötigt zu werden. Zur Aufklärung der Funktionen aller die Lebensspanne beeinflussender Gene bedarf es noch vieler Arbeit, und die dabei aufgedeckten, pleiotropen Geneffekte werden letztlich vielleicht mehr Fragen aufwerfen als alte Fragen klären. Doch schon beim heutigen Kenntnisstand scheint ein gegenläufiger Zusammenhang zwischen Fortpflanzung und Lebenserwartung deutlich zu werden. Das ist uns bereits bei der Erläuterung nicht-adaptiver Evolutionstheorien des Alterns begegnet: Der Selektionsdruck optimiert pleiotrope Gene so, daß ihre frühen, also beim noch jungen Organismus eintretenden Wirkungen den Fortpflanzungserfolg verbessern, ohne Rücksicht darauf, ob diese frühen Erfolge nachteilige Auswirkungen in einer späteren, zum reproduktiven Gesamterfolg kaum mehr beitragenden Lebenszeit haben.

Bei der Alternsforschung an Modellorganismen wurde deutlich, wie weit Wissenschaftler noch davon entfernt sind, den komplexen Prozeß des zellulären Alterns zu verstehen. Aber immerhin ist es bei den Modelltieren bereits gelungen, die maximale Lebensspanne zu verlängern. Inwieweit lassen sich diese Ergebnisse auf den Menschen übertragen? Ist es also nur mehr eine Frage der Zeit, bis eine solche Lebensverlängerung auch beim Menschen erreicht wird?

Bei der Interpretation der Versuchsergebnisse an Modellorganismen ist es wichtig, sich stets klar zu machen, daß diese Ergebnisse unter den reduktionistischen Bedingungen der jeweiligen Versuchsanordnung entstanden sind. Bei allen Experimenten wurde ein bestimmtes Gen verändert und die Auswirkung dieser Veränderung unter genau kontrollierten Umweltbedingungen untersucht. Die Aussagekraft der Resultate ist zunächst auf die ganz spezielle Situation beschränkt, in der sich die jeweiligen Tiere beim jeweiligen Versuch befanden. Das Ergebnis sagt beispielsweise nichts darüber aus, ob eine unter Laborbedingungen ohne Nahrungsmangel, ohne Kälte, ohne Freßfeinde usw. längerlebige Fliege diese Eigenschaft auch in ihrer natürlichen Umwelt behalten wird, die wesentlich größere Anforderungen an die Reaktionsbandbreite des Körpers stellt. Freilandversuche mit solchen Fliegen haben ergeben, daß sie sich gegen die Konkurrenz der Wildpopulation nicht behaupten konnten.

Eine Verlängerung der Lebensspanne als Folge einer Mutation einzelner Gene könnte dazu verführen, sich die Vererbung von Alternsmerkmalen im Rahmen der Mendelschen Genetik vorzustellen. Die genetischen Auswirkungen während des Alterns lassen sich aber nicht Gen für Gen getrennt untersuchen und dann einfach additiv wie bei einem Puzzle zusammensetzen. Die von einem Individuum ererbten, zum Alterungsprozeß beitragenden Gene bringen ihre lebensverkürzenden oder lebensverlängernden Wirkungen erst in ihrer Wechselwirkung untereinander und mit der Umwelt hervor, in der ein Individuum lebt. Es ist nicht vorhersagbar, welche Wirkungen sich aus einer Manipulation multipler Gene ergeben können, selbst dann nicht, wenn die Wirkungsweise isoliert betrachteter Gene aufs Beste bekannt zu sein scheint. Versucht man in einem so komplexen System interagierender genetischer und umweltbedingter Netzwerke durch das Drehen an einer (Gen-)Schraube Einfluß auf den Alternsprozess zu nehmen, muß man damit rechnen, an anderer Stelle nachteilige Nebenwirkungen herbeizuführen. Denn „es ist prinzipiell einfacher, ein komplexes System mit einem einzigen defekten Element zu stören, als es dadurch zu verbessern, daß man ein einziges nützliches hinzufügt“ (Pinker 2003).

Führt man sich die bislang dargestellte, biologische Komplexität der Alternsprozesse in unserem Körper vor Augen, dann verrät die Hoffnung, man müsse nur *das* Todesgen oder jedenfalls nur wenige Gene eines genetisch kodierten Alterns- und Todesprogramms identifizieren und solche Gene gezielt ausschalten, um Altern und Tod zu verhindern, einen bedenklichen Mangel an Kenntnissen der biologischen Realität.

Gibt es wirklich keine Hoffnung auf praktikable, neue Erkenntnisse, wie unser Leben in Gesundheit verlängert werden könnte? Doch, es gibt schon heute Möglichkeiten: Rauchen aufgeben, mäßig aber regelmäßig Sport treiben und Übergewicht vermeiden. Bei vielen Tieren ist die lebensverlängernde Wirkung einer lebenslang durchgeführten, kalorienreduzierten Diät eindeutig nachgewiesen (Masoro 2000, Guarente 1999). Der Hintergrundgedanke bei dieser Nahrungsreduktion

war, durch eine Verringerung der Metabolismusrate die mitochondrielle Produktion reaktiver Sauerstoffderivate und somit den oxidativen Stress der Zelle zu vermindern. Die Lebensspanne der mit der Diät lebenden Tiere konnte beinahe verdoppelt werden, doch den Gewinn an Lebenserwartung bezahlten sie mit einer Reduzierung ihrer Körpergröße und einer Verringerung ihrer Fruchtbarkeit.

Was heißt das für den Menschen? Können Menschen mit einer optimalen, kalorienreduzierten Diät vielleicht im Schnitt doppelt so alt werden wie ihre herkömmlich ernährten, übergewichtigen, zum Diabetes mellitus und Kreislauferkrankungen neigenden Zeitgenossen? Ob eine kalorienreduzierte Diät beim Menschen eine prozentuale Lebensverlängerung im gleichen Umfang wie bei Mäusen bewirken kann, steht in den Sternen. Und selbst wenn sie auch beim Menschen eine lebensverlängernde Wirkung hätte, steht kaum zu erwarten, daß viele Menschen sich selbst freiwillig einer solchen eingreifenden lebenslangen Diät unterziehen werden. Eine ganz andere Situation würde sich ergeben, wenn Nahrungszusätze oder Medikamente die lästige Diät ersetzen könnten (Finkel 2003, Hall 2003).

Schlußfolgerungen: Die biologischen Grenzen der Heilsversprechen

Die wissenschaftlichen Erkenntnisse der molekularen Gerontologie werden in den nächsten Jahrzehnten rasch zunehmen. Inwieweit aus diesen Erkenntnissen allerdings Medikamente für den Menschen resultieren werden, die den Alternsprozess verlangsamen oder hinausschieben können, bleibt abzuwarten. Bei allen neuen Forschungsansätzen hat sich gezeigt, daß die Gen-Gen und Gen-Umwelt-Interaktionen, die beim Entwicklungs- und Alternsprozess eine Rolle spielen, wesentlich komplexer sind, als es sich die meisten Molekularbiologen in den 60er und 70er Jahren des vergangenen Jahrhunderts vorgestellt haben. Soll man bei solcher Komplexität die Hoffnung auf entscheidende Durchbrüche bei der Anwendung dieser Erkenntnisse in der Medizin fahren lassen? – Ganz und gar nicht, aber man soll doch wissen, wie schwer Prognosen zur therapeutischen Anwendung solcher Erkenntnisse sind, wie viel an notwendigem Wissen fehlt und wie sehr mit dem Wissen auch das Feld des vom Wissenden erahnten Nichtwissens wächst. Diese Erkenntnis kann eine wissende Bescheidenheit als Antidot zu einer Kultur des technologisch Machbaren bewirken, die die eigentlichen Bedürfnisse der Menschen aus den Augen verliert.

Unter diesem Gesichtspunkt ist das menschliche Altern natürlich nicht nur eine Frage der wissenschaftlichen Forschung. Die Chance auf ein längeres Leben hat auch etwas mit Verzichtsbereitschaft zu tun, die jeder einzelne zu erbringen bereit sein muß. Doch auch der willigste Mitbürger hat nur sehr begrenzte Wahlmöglichkeiten und muß mit Großstadtsmog und einer Lebensweise zurecht kommen, die den von der Evolution vorgegebenen Bedürfnissen seines Körpers nicht entspricht. Jeder Mensch lebt in einer einzigartigen Konstellation, die sich aus der Interakti-

onsgeschichte seiner individuellen genetischen Disposition mit seinem sozialen Umfeld und seiner individuellen Lebensführung ergibt. Diese für jedes menschliche Individuum einzigartige Interaktionsgeschichte bedingt auch eine Individualität seines Alternsprozesses. Eine effiziente Beeinflussung dieses Prozesses müßte demnach auf die individuellen Bedürfnisse eines jeden Menschen zugeschnitten werden. Nach dem derzeitigen Stand der Forschung halten wir es für möglich, daß es in den kommenden Generationen gelingen kann, den Alternsprozess zu verlangsamen und die aktive Lebensphase um einige Jahre zu verlängern. Alle Spekulationen zu einer Verlängerung der maximalen Lebensspanne auf Hunderte von Jahren erscheinen uns so utopisch und vom heutigen Stand der Forschung abgehoben, daß sie unseres Erachtens nicht zu den realistischen menschlichen Optionen zählen. Auch in der zukünftigen menschlichen Gesellschaft wird es weiterhin Altern und Tod als Teil der menschlichen Existenz geben. Deshalb sollte sich die Gesellschaft zu Beginn des 21. Jahrhunderts erneut darauf besinnen, den Tod als zum Leben gehörend zu betrachten und dazu beitragen, daß Alternsprozess und Sterben von Menschen sich in einer menschenwürdigen Weise vollziehen.

LITERATUR

Biomolecular Aspects of Aging – the Social and Ethical Implications, hg. v. d. Max Planck Gesellschaft (München 2002); T. Cremer, August Weismanns Beitrag zur Theorie zellulären Alterns, in: Freiburger Universitätsblätter 87/88 (1985) 99–106; T. Finkel, A toast to long life, in: Nature 425 (2003) 132–133; ders. u. N. J. Holbrook, Oxidants, oxidative stress and the biology of aging, in: Nature 408 (2000) 239–247; M. Fossel, Das Unsterblichkeitsenzym. Die Umkehrung des Alterungsprozesses ist möglich (München 1996); L. Guarente, Aging: Mutant mice live longer, in: Nature 402 (1999) 243–245; S. S. Hall, In Vino Vitalis? Compounds Activate Life-Extending Genes, in: Science 301(2003) 1165; L. Hayflick, Auf ewig jung? Ist unsere biologische Uhr beeinflussbar? (Köln 1996); H. Höhn, Genetische Aspekte von Langlebigkeit und Altern, in: Biomolecular Aspects of Aging, 21–44; T. Kirkwood, Zeit unseres Lebens. Warum Altern biologisch unnötig ist (Berlin 2000); ders. u. T. Cremer, Cytogerontology since 1881: a reappraisal of August Weismann and an review of modern progress, in: Human Genetics 60 (1982) H. 2, 101–121; L. Margulis, Die andere Evolution (Heidelberg 1999); E. J. Masoro, Caloric restriction and aging: an update, in: Experimental Gerontology 35(2000) H. 3, 299–305; P. B. Medawar, Old age and natural death (1946) u. An unsolved problem in biology (1952), in: ders., The Uniqueness of the Individual (London 1957); R. M. Nesse u. G. C. Williams, Warum wir krank werden. Die Antworten der Evolutionsmedizin (München 2000); S. Pinker, Gentechnik beim Menschen. Gen tut's nicht, in: SZ, 15.7.2003; I. D. Podmore u. a., Vitamin C exhibits pro-oxidant properties, in: Nature 392 (1998) 559; R. Prinzinger, Das Geheimnis des Alterns. Die programmierte Lebenszeit bei Mensch, Tier und Pflanze (Frankfurt 1996); ders., Stochastischer Verschleiß des Lebens oder deterministische Vorgabe der Evolution, in: Evolution. Geschichte und Zukunft des Lebens, hg. v. E. P. Fischer u. K. Wiegand, K. (Frankfurt 2003) 247–273; R. E. Ricklefs u. C. E. Finch, Altern. Evolutionsbiologie und medizinische Forschung (Heidelberg 1996); P. Wallace, Altersbeben (Frankfurt 1999); A. Weismann, Aufsätze über Vererbung und verwandte biologische Fragen (Jena 1892); J. Wiemeyer, in: Diskussion um Altersbegrenzung für medizinische Leistungen. Report Mainz (2003), vgl. www.swr.de/report/presse/03060201.html.