

3.1.7

Altern und Seneszenz

H.W. HEISS, Freiburg

Abstract.....	1	Altern und Seneszenz auf Organebene	11
Einleitung	1	Sonderformen von Alterns- und Seneszenzprozessen.....	12
Altern	2	Ausblick	13
Seneszenz	7	Literatur	14
Endothelzellen.....	7	Glossar	16
Glatte Gefäßmuskulatur.....	8		

Abstract

In der Geriatrie hat man in der Vergangenheit die Prozesse des Alterns und der Seneszenz begrifflich häufig synonym benutzt. Aus den Biowissenschaften ergeben sich aber ausreichende Anhaltspunkte, dass diesen beiden Vorgängen unterschiedliche genetische und molekulare Abläufe zugrunde liegen, eine Trennung nicht nur semantisch, sondern vielmehr faktisch angezeigt ist. Dies gilt auch dann, wenn sich später ergeben sollte, dass sich die beiden Prozesse im subzellulären und zellulären Bereich teilweise überlappen können. Neben den auf der Mikroebene wirksamen Faktoren spielen aber auch die der Makroebene eine nicht minder wichtige Rolle. Hierzu zählen die Biografie eines Individuums, Einflüsse aus seinem Umfeld und seiner Umwelt, seine ökonomische Situation und transgenerationale Transferleistun-

gen. Das Zusammenwirken solcher intrinsischer und extrinsischer Faktoren ist bislang unbekannt.

Der Beitrag gibt anhand weniger ausgewählter Beispiele einen Einblick in die Alterns- und Seneszenzprozesse, wie sie sich beim Menschen abspielen. Darüber hinaus versucht er, dem Leser durch Beispiele aus Flora und Fauna neue Perspektiven für ein Altern ohne Seneszenz sowie eine vernachlässigbare und negative Seneszenz zu eröffnen oder sich damit auseinanderzusetzen.

Einleitung

Die Begriffe „Altern“ und „Seneszenz“ und „Alterung“ bezeichnen Prozesse, die in biologischen Systemen auf das Ende von deren struktureller und funktioneller Integrität hinweisen. In der deutsch-

sprachigen geriatrischen und gerontologischen Literatur findet man sie als Synonyma im Gebrauch. Dafür gibt es Gründe (Gruss 2007), weit mehr aber dafür, sie zu definieren und somit begrifflich voneinander zu trennen. Denn tatsächlich sind die Inhalte, die sich hinter den Begriffen verbergen, nicht identisch, schon gar nicht in Bezug auf unterschiedliche Lebensformen. Eine Abgrenzung fordert deshalb die Verständigung innerhalb und zwischen den Disziplinen.

Folgt man nicht so sehr der Humanmedizin, sondern den sich mit den Themen „Altern“ und „Seneszenz“ viel stärker beschäftigenden Biowissenschaften, ist es zweckmäßig, „Altern“ als übergeordneten und „Seneszenz“ als nachgeordneten Begriff zu verwenden. Einem Vorschlag von Collatz (2005) (s. Kap. 3.1.1) folgend, bezieht sich „Altern“ auf irreversible, zeitabhängige Veränderungen der Struktur und Funktion lebender Systeme, „Seneszenz“ auf stochastische Prozesse einer graduellen und langsamen Akkumulation schädlicher Effekte und schließlich „Alterung“ auf Abnutzung und Strukturveränderungen mit Funktionsstörungen von Materialien und unbelebten Systemen. Im Rahmen dieses Beitrages und des gesamten Kompendiums wird ausschließlich von Altern und Seneszenz die Rede sein. Dabei ist vorausgeschickt, dass je nach betrachtetem Objekt oder System die Übergänge zwischen Altern und Seneszenz mangels ausreichender Kenntnis fließend sein können, die Abgrenzung gegenüber Alterskrankheiten (s. Kap. 7) jedoch eindeutiger und nachvollziehbarer ist.

Altern

Die dem Altern zugrundeliegenden Prozesse spielen sich in den biologischen Systemen in unterschiedlichen Bereichen ab, und zwar in Molekülen, Zellen, Organen und dem Individuum als Ganzem. Kennzeichen des Alterns eines vielzelligen Lebewesens sind:

- Universalität (in allen Individuen einer Spezies treten die Alternsprozesse in gleicher Gesetzmäßigkeit auf),
- Systemimmanenz (Altern als untrennbarer Bestandteil des Lebens erfolgt auch ohne äußere schädigende Einflüsse) und
- Irreversibilität (erfolgt stetig und unumkehrbar in einer Richtung).

Altern ist somit ein physiologischer Prozess, der nach der klassischen Alternstheorie (s. Kap. 3.1.1) die Wahrscheinlichkeit des Todes eines Lebewesens erhöht. Diese lässt sich durch die Gompertz-Makeham-Gleichung (s.u.) darstellen. Obwohl auch andere mathematische Funktionen dafür in Frage kommen (Strehler 1999), hat sie große Akzeptanz gefunden und drückt aus, dass die Mortalität einer Population exponentiell von altersabhängigen Faktoren (Gompertz 1825) und von nichtaltersabhängigen (Makeham 1860) bestimmt ist. Die Aussagekraft des Gompertz'schen Modells trifft für die 30- bis 80-Jährigen bisher weitgehend zu. In den darüber liegenden Altersklassen ist die tatsächliche Sterberate allerdings geringer als die berechnete (Verlangsamung/Dezeleration des Alterns), ein Effekt, der bereits bei den über 65-Jährigen einsetzt (Vaupel et al. 1998), wobei allerdings der Einfluss statistischer Merkmale nicht ausge-

geschlossen ist (Partridge und Mangel 1999, Partridge und Gems 2007). In den Altersklassen der unter 30-Jährigen wirkt sich der Unfalltod besonders stark aus (Abb. 1).

$$m(t) = A_0 e^{Gt} + M_0$$

(Gompertz-Makeham Gleichung)

In dieser empirisch ermittelten Gleichung steht $m(t)$ für die Mortalitätsrate als Funktion von Zeit oder Alter. A_0 ist eine Konstante, berechnet zum Zeitpunkt der Geburt (gelegentlich auch zum Zeitpunkt der Geschlechtsreife), die als altersunabhängiger Faktor vereinfachend auch durch die seneszenz- und altersunabhängige Mortalitätsrate bei Geburt, die initial mortality rate (IMR), ersetzt werden kann. Ihre Größe kann sich durch Umwelteinflüsse erhöhen und ist für das weibliche Geschlecht niedriger als für das männliche. G steht für den Gompertz'schen Exponentialkoeffizienten der Mortalitätsrate und M_0 für den Makeham Koeffizienten. G wird in der Regel durch die Mortalitätsrate-Verdopplungszeit, die mortality rate doubling time (MRDT), ersetzt, ein wichtiges geschlechtsunabhängiges Maß für die Alternsrate. Nach Finch (1990) beträgt sie $0,693/G$, woraus sich für den Menschen eine MRDT von 8,66 Jahren errechnet. Tatsächlich beträgt sie wenig mehr als 8 Jahre. In anderen Worten: in der 4. – 8. Lebensdekade verdoppelt sich alle 8 Jahre die Sterberate.

Wichtig ist, keinen direkten Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen Lebenserwartung (s. Kap. 3.1.2 und 3.1.5) und der altersabhängigen Mortalitätsrate (MRDT) zu konstruieren. Erstere hat in den letzten 100 Jahren erheblich zugenommen, letztere ist über wesentlich

längere Zeiträume praktisch unverändert geblieben. Andererseits verlangsamte sich auch die Zunahme der Lebenserwartung im hohen Alter (Abb. 1), so dass man nur von Eingriffen in die Alternsprozesse selbst eine weitere relevante Zunahme der Langlebigkeit (s. Kap. 3.1.2) erwarten darf (Butler et al. 2008).

Seneszenz (s.u.) hat Einfluss auf die MRDT in dem Sinne, dass sie in einer Spezies umso langsamer abläuft, je höher deren MRDT ist. Dafür ein Beispiel:

Durch die erfolgreiche Eindämmung und Beseitigung von Infektionskrankheiten hat sich die durchschnittliche Lebensspanne erhöht, ohne Einfluss auf die Seneszenz auszuüben. Was sich dadurch veränderte, ist die IMR. Obwohl die durchschnittliche Lebenserwartung zum Zeitpunkt der Geburt seit ca. 1900 beträchtlich angestiegen ist, blieben MRDT und Seneszenzeffekte auf die Mortalitätsrate in der Vergangenheit über Tausende von Jahren unverändert. Die weitgehende Konstanz der MRDT über sehr lange Zeiträume hinweg zeigt, dass sich Alterns- und Seneszenzprozesse selbst unter dem Einfluss sehr unterschiedlicher Umweltbedingungen als robust erweisen, was möglicherweise wiederum ein Hinweis auf eine starke genetische Komponente des Alternsprozesses ist. Diese Ansicht unterstützen Untersuchungen zur Langlebigkeit des Menschen (s. Kap. 3.1.2), aber auch im umgekehrten Sinne Befunde, die bei an einem Progerie-Syndrom erkrankten Menschen erhoben wurden (Hutchinson-Gilford-Syndrom, Werner-Syndrom und Cockayne-Syndrom). Jedes dieser Syndrome wird autosomal rezessiv vererbt und führt frühzeitig zum Tode.

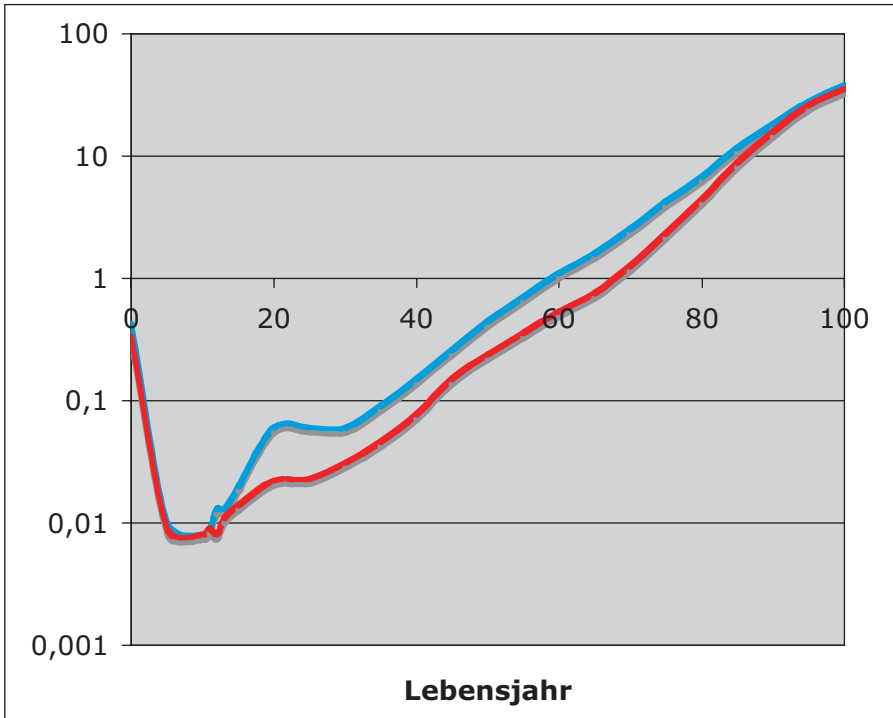


Abb. 1: Semilogarithmische Darstellung der Sterbewahrscheinlichkeit 2005/2007 in Deutschland pro 100.000 Personen und Jahr bezogen auf das Alter von der Geburt bis zum 100. Lebensjahr (Datenquelle: Aktuelle Sterbetafel, Statistisches Bundesamt Deutschland, Wiesbaden 22.08.2008)

Nach der Geburt sinkt die Sterberate auf ein Minimum für die 10-Jährigen. Danach steigt sie für die 15–25-Jährigen an („Unfallbuckel“ bei Männern/blau Kurve stärker ausgeprägt als bei Frauen/rote Kurve). Nach dem 30. Lebensjahr erhöht sich die Sterbewahrscheinlichkeit in der nach dem Gompertz-Modell berechneten Weise, um dann im hohen Alter wieder etwas abzunehmen. Die Kurven für weibliche und männliche Personen verlaufen in der Kindheit und im hohen Alter fast deckungsgleich.

Betrachtet man ausschließlich die ersten 15 Lebensjahre, die durch eine sinkende Sterbewahrscheinlichkeit beim Beginn der Reproduktionsfähigkeit gekennzeichnet sind, so besitzt dieser Lebensabschnitt des Menschen durchaus die Merkmale der negativen Seneszenz (s.u.).

Der Anstieg der Mortalität nach der Geschlechtsreife wird auch als *demographische Seneszenz* bezeichnet.

Nachgewiesen ist, dass diploide fibroblastenähnliche Zellen (HDF-Zellen) dieser Patienten in vitro eine kürzere Lebensspanne besitzen als die gleichaltri-

ger gesunder Erwachsener. Außerdem finden sich in diesen Zellen Hinweise auf eine Reduktion von mitotischer Aktivität, DNA-Synthese und DNA-Reparatur-

Tabelle 1: Menschliche Gene mit möglicher Relevanz für den Alternsprozess aufgrund dessen direkter Verbindung mit den von den Genen produzierten Proteinen (<http://genomics.senescence.info/genes/allgenes.php>)

HGNC Symbol	HAGRID	Funktion
ERCC8	0012	DNA Reparatur u.a.
LMNA	0014	DNA Reparatur und Kondensation, Apoptose, Transkription u.a. (Hutchinson-Gilford-Syndrom)
WRN	0013	DNA Reparatur und Kondensation (Werner-Syndrom)

Proteine von Homologen des Transkriptionsfaktors FOXO3 (HGNC) / 0123 (HAGRID) weisen im Tiermodell einen direkten Bezug zum Alternsprozess auf. Erste Ergebnisse von Untersuchungen bei langlebigen Menschen deuten darauf hin (Willcox et al. 2008), dass das Gen auch hier die Lebenserwartung beeinflusst.

mechanismen. Auch Menschen mit Down-Syndrom (Trisomie des Chromosoms 21) weisen Anzeichen für ein beschleunigtes Altern auf. Trotz der eindrücklichen Veränderungen, die diese Krankheitsbilder kennzeichnen, sind sie jedoch noch kein ausreichender Beweis für die Relevanz eines oder mehrerer Alternsgene (Tab. 1). Sollten deren Lokalisation und Funktionen einmal näher bekannt sein, ist mit einem grundlegenden Paradigmenwechsel des Verständnisses von Alternsprozessen zu rechnen.

Im Phänotyp weisen die typischen Marker für das Altern bei allen Mammalia ein nahezu einheitliches Bild auf (Tab. 2).

Tabelle 2: Phänotypische Merkmale für das Altern des Menschen

Abnahme der Körpergröße
Abnahme der Muskel- und Knochenmasse
Abnahme der Stoffwechselrate
Menopause
Ergrauen der Haare
Ausbildung von Hautfalten
Abnahme des Sehvermögens
Abnahme des Hörvermögens
Abnahme der Beweglichkeit (Flexibilität)
Bewegungsstörungen in geringem Maße

Die phänotypischen Merkmale des Alterns zeigen, dass sie die Abnahme der Adaptationsfähigkeit (s. Kap. 3.1.4) des Organismus begleiten, wenn nicht sogar zum Teil beeinflussen oder bedingen. Außerdem zeigt sich bei detaillierter Betrachtungsweise der Alternsprozesse und der Reduktion der Adaptationsfähigkeit, dass die funktionelle Kapazität verschiedener menschlicher Organsysteme abnimmt, wie z.B. die des kardiovaskulären Systems um 30 bis 50 %, der Nierenfunktion um bis zu 50 % und der Nervenleitgeschwindigkeit um 20 % u.a.m., z.B. Immunität und Kognition.

Das Ausmaß der Veränderungen variiert jedoch sehr stark und ist abhängig von individuellen oder gruppenspezifischen Faktoren. So beträgt z.B. die maximale Sauerstoffaufnahme als Maß für die physische Leistungsfähigkeit eines Menschen bei 70- bis 74-jährigen trainierten 10.000-Meter-Spitzenläufern ca. 57 ml/kg/min (Männer) bzw. 51 ml/kg/min (Frauen), hingegen bei ausdauertrainierten gleichaltrigen Herzgesunden ca. $29 \pm 7,3$ ml/kg/min (Männer) bzw. $25 \pm 5,8$ ml/kg/min (Frauen). Untrainierte weisen demgegenüber Werte von ca. 20 ml/kg/

min auf. Die Weltrekorde über die Marathon-Distanz mit 2:38:15 Stunden bei den 60- bis 64-jährigen Männern, mit 2:54:48 Stunden bei den 70- bis 74-Jährigen, mit 3:43:27 Stunden bei den 80- bis 84-Jährigen und mit 5:40:01 Stunden bei den über 90-Jährigen sind erstaunlich. Die Angaben zeigen insgesamt, dass das altersabhängige Ausmaß der Funktionseinbußen der vitalen Organsysteme stark durch externe Einflüsse zu modifizieren ist, wie z.B. durch Training und andere Maßnahmen zur Minderung altersabhängiger Funktionseinbußen.

Es ist daher nicht verwunderlich, dass vor diesem Hintergrund chronologisches und biologisches Alter, wie bekannt, stark voneinander abweichen können. Die Bestimmung eines biologischen Alters entbehrt derzeit einer gesicherten wissenschaftlichen Grundlage. Generell besteht bei den Alternsprozessen noch große Unsicherheit bezüglich der Ursache und Wirkung auf einzelne Folgeerscheinungen. Dies gilt auch für die möglichen molekularbiologischen und genetischen Auswirkungen durch freie Radikale, Redoxsysteme, DNA-Metabolismus und Energiestoffwechsel. So kommt es bei der Friedreichschen Ataxie, einer mitochondrialen Erkrankung, zwar häufig zu einem Anstieg der freien Sauerstoffradikale, ohne dass sich jedoch bislang Anhaltspunkte für ein beschleunigtes Altern bei diesen Patienten ergeben hätten. Dies gilt sinngemäß auch für bestimmte Mutationen von DNA-Reparaturproteinen, wie das menschliche p53, die zwar die Lebensdauer reduzieren und das Risiko für eine Karzinomkrankung erhöhen, jedoch den Alternsprozess offenbar nicht beschleunigen können. Andererseits ist es in Tierversu-

chen nicht gelungen, durch eine Verbesserung der DNA-Reparaturmechanismen das Altern zu verlängern.

Die bestehenden großen Unsicherheiten bei der Deutung der genetischen Befunde und den daraus abzuleitenden praktischen Schlussfolgerungen für die Alternsprozesse lassen erkennen, dass sie als physiologischer Vorgang zwar Sterben und Tod begleiten, jedoch keinen alleinigen kausalen Bezug dazu haben. In einer Autopsiestudie an über 100-jährigen akut Verstorbenen wiesen selbst die, die bislang als gesund galten (N = 24), ein erkrankungsbedingtes Organversagen als unmittelbare Todesursache auf (Berzlanovich et al. 2005).

Somit bleibt festzuhalten, dass menschliches Altern die Summe vielfältiger lebenslanger biologischer Prozesse ist, die in einem noch unbekanntem frühen Lebensabschnitt einsetzen und mit dem Tode enden. Sie gelten als physiologisch und sind wahrscheinlich genetisch vermittelt, wenn auch nicht ausschließlich. So spielen nach Lee (2003) intergenerationale Transferleistungen (Kinder hüten, Nahrung, Bildung, Motivation), hauptsächlich von den Älteren für die Jüngeren, eine wichtige Rolle. Außerdem können Seneszenz und Krankheiten die Alternsprozesse überlagern, Umwelteinflüsse, Lebensstil und Wertvorzüge die Auswirkungen des Alterns erleichtern oder erschweren. Alternsprozesse und die mit dem Altern verbundene Reduktion der Adaptationsfähigkeit stehen vermutlich in einer, wenn auch noch weitgehend unbekanntem Beziehung zueinander, vor allem wenn es um Beginn, Ausmaß und Verlauf dieser biologischen Phänomene geht.