

Horst Nizze

## **Altern – Biologie und Pathologie**

### **Einleitung**

Altern ist die fortschreitende Abnahme der Funktionsreserven und Funktionen von Zellen, Geweben und Organen im Laufe des Lebens höherer Organismen. Altern ist heterogen und variiert merklich in verschiedenen Individuen sowie auch in den verschiedenen Organen jedes einzelnen Individuums. Die weltweiten Anstrengungen der Altersforschung sind heute unüberschaubar. Als vorzügliche Einführung ist das Kapitel *The Biology of Aging* in der 18. Auflage des Lehrbuches *Harrison's Principles of Internal Medicine* (Martin 2011) geeignet, dessen Autor George M. Martin (geb. 1927) zu renommiertesten US-amerikanischen Biogerontologen zählt. Frühere eigene morphologische Untersuchungen betrafen den Alternswandel des Brustdrüsengewebes (Nizze 1967, 1972), später kamen Studien zur Seneszenz pankreatischer Sternzellen bei chronischer Pankreatitis der Ratte (Fitzner et al. 2012) sowie zur Altersabhängigkeit akuter Pankreatitiden der Maus (Müller et al. 2014) hinzu. Die Studien haben für den akademischen Unterricht ein Interesse an den Phänomenen des Alterns bewahrt, die Gegenstand dieses Übersichtsvortrages sind.

### **Biologie des Alterns**

Biologisches Altern ist schicksalhaft und keine Krankheit. Im höheren Alter nehmen jedoch die physiologischen Fähigkeiten und die Anpassung an Stressoren ab, so dass Krankheitsrisiko und -empfänglichkeit mit dem Alter ansteigen. Gleichfalls nimmt die Sterberate exponentiell mit dem Alter zu (Martin 2011). Die Betrachtung des Alterns kann auf der Ebene von Populationen und Individuen, von Organen, Geweben

und Zellen sowie auf der Ebene der Zellorganellen, Gene und Moleküle eines Organismus erfolgen.

Zelluläres Schlüsselphänomen des Alterns ist der programmierte Zelltod (*Apoptose*), der im Ablauf des Zellzyklus eine replikative Seneszenz bewirkt. Hinzu kommen können Zelluntergänge durch Pyroptose mit sogenanntem *Inflammaging* (Fink und Cookson 2005). Folge davon sind Organverkleinerungen mit zunehmender Funktionseinschränkung bei kataboler Adaptation, die unter dem Begriff der physiologischen *Atrophie* (Altersatrophie) geläufig sind und in allen Organen parenchymspezifisch ablaufen (Böcker et al. 2011). Beispiele sind die senile Hirnatrophie, die sogenannte braune Atrophie der Leber und des Herzmuskels, seniles Lungenemphysem und senile Osteoporose sowie die Haut- (Zouboulis et al. 2008) und Muskelatrophie (*Sarkopenie*) (White und Le Brasseur 2014) des alten Menschen.

## Altern und Krankheit

Krankheit ist der Zustand der subjektiven oder/und klinischen oder/und sozialen *Hilfsbedürftigkeit* eines Menschen infolge des Verlustes des abgestimmten Zusammenwirkens der physischen, psychischen oder psychophysischen Funktionsglieder des Organismus (Rothschuh 1972). Insofern könnte als Grenze zwischen biologischem Altern und Alterskrankheiten (auch) das Einsetzen von Hilfsbedürftigkeit angesehen werden.

Modellcharakter für eine genetisch bedingte Störung des normalen Alterns besitzt die *Progeria infantum*, bei der es bereits im Kindesalter zu einer starken Vergreisung mit Zwergwuchs und frühem Haarausfall mit Glatze sowie mit starker Kopfvenenzeichnung und frühen Arteriosklerose kommt. Dabei handelt es sich um ein autosomal-dominantes Leiden mit Schädigung des Chromosom 1 (1q21.3) und dadurch gestörter Bildung des Protein Lamin, so dass Typ III-Prokollagen in Fibroblasten zwar produziert, jedoch nicht sezerniert wird (Eriksson et al. 2003).

Geläufige Alterskrankheiten, d. h. Krankheiten, die mit zunehmendem Alter häufiger oder überhaupt erst auftreten, sind die *Arteriosklerose* und ihre Komplikationen sowie Krebserkrankungen unterschiedlicher Organe. Die *Response-to-injury-Theorie* der Arterioskleroseentstehung

(Ross 1999) kennt neben den Risikofaktoren Rauchen, Bluthochdruck und Hypercholesterinämie auch das zelluläre Altern als Begünstigung für initiale Endothelschäden und subintimale Lipidablagerungen mit den nachfolgenden Atheroskleroseläsionen nach Art einer chronischen reparativen Entzündungsreaktion („*response-to-injury*“). Für die Nierengefäßläsionen im Alter (*Arteriiosklerose*) sowie für die renale Zell- und Gewebsalterung spielen die auch in anderen Organen und Geweben ablaufenden Alternsprozesse (Inflammaging, zelluläre Seneszenz, Telomerenverkürzung, DNA-Instabilität, Klotho/FGF-23 und Autophagozytose/mTOR) eine Rolle (Banas et al. 2014).

Dass viele *Krebserkrankungen* erst im Alter auftreten bzw. mit höherem Alter zunehmen, ist lange bekannt. Die Ursachen für den Altersanstieg der Krebstodesfälle sind die zunehmende Lebenserwartung, dadurch ein längeres Einwirken der Kanzerogene sowie mit dem Alter einsetzende (und dem biologischen Altern analoge) genetische und molekulare Gewebs- und Zellschäden (Falandry et al. 2014, Bordonaro und Lazarova 2015). Eine teilweise Prävention der genannten Krankheiten im Alter ist durch Gewichtsreduktion bei Fettleibigkeit, Blutdrucksenkung und Abstellen des Zigarettenrauchens möglich. Jedoch spielt nach einer norwegischen Studie für ein entsprechendes positives Gesundheitsverhalten der Bildungsgrad eine Rolle: *Intelligente Personen rauchen nicht!* (Strand et al. 2010).

## Alternstheorien

Erklärungen für das Altern sind zahlreich (Weinert und Timiras 2003). Je nach Forschungsrichtung existieren genetische, somatische, metabolische, immunologische und soziale Theorien. Altern ist sowohl genetisch als auch somatisch und psychisch bedingt. So führen genetische Schäden und epigenetische Umweltfaktoren im Alter zu Stoffwechseländerungen mit kataboler Adaptation, altersbedingten Krankheiten und Tod (Moskalev et al. 2014). Am verständlichsten sind genetische (*Telomer-Hypothese*) (Xi et al. 2013) und somatische Erklärungen wie die „*Disposable soma theory*“ (Lorenzini et al. 2011), die metaphorisch auch als „*Sanduhr-Hypothese*“ aufgefasst wird (Rensing et al. 2001). Mit jeder Mitose werden die aus repetitiver Desoxyribonukleinsäure und assoziierten Eiweißen bestehenden Telomere der Chromoso-

men kürzer, wodurch genetische Substanz mit entsprechenden Folgen verloren geht (*replikative Seneszenz*) (Zhang et al. 2014). Katabole Adaptation bewirkt zelluläre Seneszenz mit Zellverkleinerung (einfache Atrophie) und Zellzahlverminderung (numerische Atrophie). Diese kennzeichnen die qualitativ und quantitativ unterschiedliche *physiologische Altersatrophie* der Gewebe und Organe (Böcker et al. 2012), die mit entsprechenden, individuell wechselnden Funktionsminderungen einhergeht.

## Langlebigkeit

Der berühmte persische Arzt *Avicenna* (980–1037) hielt Langlebigkeit für eine zweischneidige Angelegenheit und meinte, er habe *lieber ein kurzes Leben in Fülle als ein dürftiges langes Leben*. Mythologisch sind es die drei Schicksalsgöttinnen (*Moiren*), von denen *Klotho* den Lebensfaden spinnt, *Lachesis* das Lebenslos zuteilt und *Atropos* den Lebensfaden abschneidet. *Klotho* ist zum metaphorischen Namen (Drüeke und Prie 2007) für das sogenannte *Klotho-Gen* geworden. Dabei handelt es sich um ein Altern-Suppressorgen, das das Proteohormon Klotho (Transmembranprotein) kodiert. Dieses ist ein Co-Rezeptor für den *Fibroblastenwachstumsfaktor FGF-23*, der bei Mäusen die Lebenszeit bis zu 30 % verlängert, weil er Zellen und Gewebe vor oxidativem Stress schützt (Wikipedia-Stichwort: Klotho). Das Klotho-Protein reguliert mehrere intrazelluläre Signalwege, die für Altern und Langlebigkeit von zentraler Bedeutung sind (Sopjani et al. 2015).

*Langlebigkeit* betrifft wie das Altern biochemische, somatische und psychosoziale Aspekte (Moskalev et al. 2014). Biochemisch sollen weniger Kalorien und weniger Zucker Krankheiten vorbeugen und das Leben verlängern. Jedoch gilt das offenbar nur in jungen und mittleren Jahren und kehrt sich im Alter um: Bei alten Mäusen verbessert eine größere orale *Glukosezufuhr* die Gesundheit und verlängert die Lebenserwartung der Tiere (Missios et al. 2014). Eine *Riechfunktionsstörung* soll ein Frühwarnindikator für verminderte zelluläre Regeneration sein, weil erworbene Riechstörungen in Beziehung zu grundlegenden Mechanismen des Alterns stehen. Sie seien deshalb einer der besten Prognoseindikatoren für die 5-Jahresmortalität und evtl. ein Marker für kumulative toxische Umweltbelastungen (Pinto et al. 2014). Der *Mus-*

*kelmasseindex* ist einer der besten Prädiktoren für Langlebigkeit älterer Personen (Skrikanthan und Karlamangla 2014). *Physische Fitness* wird somit angeraten, um Sarkopenie zu verhindern (White und LeBrasseur 2014). Eine überraschende demographisch-gerontologische Studie ergab, dass die gegenwärtige Lebenserwartung in den neuen Bundesländern für Frauen 4.0 Jahre und für Männer 5.7 Jahre geringer wäre, wenn es 1990 nicht zur deutschen *Wiedervereinigung* gekommen wäre (Vogt 2013).

## Fazit

Erfolgreiches gesundes Altern ist nur durch *multidimensionale Anstrengungen* erreichbar (Rowe und Kahn 1996): Krankheit und Behinderung sind zu vermeiden. Fortdauernde soziale und produktive Aktivitäten werden angeraten. Die Erhaltung hoher kognitiver und physischer Funktionalität ist anzustreben. *Mens sana in corpore sano* (Juvenal 58–138 AD) gilt somit bis heute auch für ein gesundes Altern.

## Literatur

- Avicenna (980–1037): Abū Alī al-Husain ibn Abdullāh ibn Sīnā – *Wikipedia*: <http://de.wikipedia.org/wiki/Avicenna>
- Banas, M., Amann, K., Schaeffner, E. (2014) Nierenveränderungen im Alter. *Der Nephrologe* 9: 11–19
- Böcker, W., Denk, H., Heitz, P. U., Moch, H., Höfler, G., Kreipe, H. (2012) Pathologie, 5. Auflage. *Urban & Fischer Verlag, München*
- Bordonaro, M., Lazarova, D. L. (2015) Hypothesis: cell signalling influences age-related risk of colorectal cancer. *J. Cell. Mol. Med.* 19: 74–81
- Drüeke, T. B., Prie, D. (2007) Klotho spins the thread of life – what does Klotho do to the receptors of fibroblast growth factor-23 (FGF23)? *Nephrol. Dial. Transplant.* 22: 1524–1526
- Eriksson, M., Brown, W. T., Gordon, L. B., Glynn, M. W., Singer, J., Scott, L., Erdos, M. R., Robbins, C. M., Moses, T. Y., Berglund, P., Dutra, A., Pak, E., Durkin, S., Csoka, A. B., Boehnke, M., Glover, T. W., Collins, F. S. (2003) Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature* 423: 293–8

- Falandry, C., Bonnefoy, M., Freyer, G., Gilson, E. (2014) Biology of cancer and aging: a complex association with cellular senescence. *J. Clin. Oncol.* 32: 2604–2610
- Fink, S. L. and T. Cookson, B. T. (2005) Apoptosis, Pyroptosis, Necrosis: Mechanistic Description of Dead and Dying Eukaryotic Cells. *Infect. Immun.* (2005)
- Fitzner, B., Müller, S., Walther, M., Fischer, M., Engelmann, R., Müller-Hilke, B., Pützer, B. M., Kreutzer, M., Nizze, H., Jaster, R. (2012) Senescence determines the fate of activated rat pancreatic stellate cells. *J. Cell. Mol. Med.* 16: 2620–2630
- Juvenal (58–138 AD) Orandum est, ut sit mens sana in corpore sano. *Satiren* 10, 356 – *Wikipedia*: [http://de.wikipedia.org/wiki/Mens\\_sana\\_in\\_corpore\\_sano](http://de.wikipedia.org/wiki/Mens_sana_in_corpore_sano)
- Klotho(Protein)–*Wikipedia*: [http://de.wikipedia.org/wiki/Klotho\\_%28Protein%29](http://de.wikipedia.org/wiki/Klotho_%28Protein%29)
- Lorenzini, A., Stamato, T., Sell, C. (2011) The disposable soma theory revisited: time as a resource in the theories of aging. *Cell Cycle* 10: 3853–3856
- Martin, G. M. (2011) The Biology of Aging. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18<sup>th</sup> edition, Volume 1, part 5, chapter 71, McGraw-Hill Publication Companies, New York
- Missios, P. Yuan Zhou, Y., Guachalla, L. M., Figura, G. von, Wegner, A., Chakkarappan, S. R., Binz, T., Gompf, A., Hartleben, G., Burkhalter, M. D., Wulff, V., Günes, C., Sattler, R. W., Song, Z., Illig, T., Klaus, S., Böhm, B. O., Wenz, T., Hiller, K., Rudolph, K. L. (2014) Glucose substitution prolongs maintenance of energy homeostasis and lifespan of telomere dysfunctional mice. *Nat. Commun.* 5: 4924
- Moskalev, A. A., Aliper, A. M., Smit-McBride, Z., Buzdin, A., Zhavoronkov, A. (2014) Genetics and epigenetics of aging and longevity. Review. *Cell Cycle* 13: 1063–1077
- Müller, S., Kaiser, H., Krüger, B., Fitzner, B., Lange, F., Bock, C. N., Nizze, H., Ibrahim, S. M., Fuellen, G., Wolkenhauer, O., Jaster, R. (2014) Age-dependent effects of UCP2 deficiency on experimental acute pancreatitis in mice. *PLoS One* 9: e94494
- Nizze, H. (1967) Zur biorheutischen Morphologie der weiblichen Brustdrüse (Untersuchungen am Sektionsgut). *Med. Inauguraldissertation*, Rostock
- Nizze, H. (1972) Zur Biomorphose des Mantelbindegewebes der weiblichen Brustdrüse. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* 356: 249–258

- Pinto, J. M., Wroblewski, K. E., Kern, D. W., Schumm, L. P., McClintock, M. K. (2014) Olfactory Dysfunction Predicts 5-Year Mortality in Older Adults. *PLoS One* 9: e107541
- Rensing, L., Meyer-Grahle, U., Ruoff P. (2001) Biological timing and the clock metaphor: oscillatory and hourglass mechanisms *Chronobiol. Int.* 18: 329–369
- Ross, R. (1999) Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 340: 115–126
- Rothschuh, K. E. (1972) Der Krankheitsbegriff (was ist Krankheit?) *Hippokratēs* 43, 3–17
- Rowe, J. W., Kahn, R. L. (1998) Successful aging. *Aging (Milano)* 10: 142–144
- Skrikanthan, P., and Karlamangla, A. S. (2014) Muscle mass index as a predictor of longevity in older adults. *Am. J. Med.* 127: 547–553
- Sopjani, M., Rinnerthaler, M., Kruja, J., Dermaku-Sopjani M. (2015) Intracellular signaling of the aging suppressor protein klotho. *Curr. Mol. Med.* 15: 27–37
- Strand, B. H., Grøholt, E. K., Steingrimsdóttir, O. A., Blakely, T., Graff-Iversen, S., Naess, Ø. (2010) Educational inequalities in mortality over four decades in Norway: prospective study of middle aged men and women followed for cause specific mortality, 1960–2000. *BMJ* 340: c654
- Vogt, T. C. (2013) How many years of life did the fall of Berlin wall add? A projection of East German life expectancy. *Gerontology* 59: 276–282
- Weinert, B. T., Timiras, P. S. (2003) Invited review: Theories of aging. *J. Appl. Physiol.* 95: 1706–1716
- White, T. A., LeBrasseur, N. K. (2014) Myostatin and Sarcopenia: Opportunities and Challenges – A Mini-Review. *Gerontology* 60: 289–293
- Xi, H., Li, C., Ren, F., Zhang, H., Zhang, L. (2013) Telomere, aging and age-related diseases. *Aging Clin. Exp. Res.* 25: 139–46
- Zhang, Q. H., Tian, X. J., Liu, F., Wang W. (2014) A switch-like dynamic mechanism for the initiation of replicative senescence. *FEBS Lett.* 588: 4369–4374
- Zouboulis, C. C., Adjaye, J., Akamatsu, H., Moe-Behrens, G., Niemann, C. (2008) Human skin stem cells and the ageing process. *Experimental Gerontology* 43: 986–997

