

Immer länger – immer jünger Einfluss von Ernährung und Lebensstil auf das Altern

„Man pflegt die Jugend die glückliche Zeit des Lebens zu nennen, und das Alter die traurige. Das wäre wahr, wenn die Leidenschaften glücklich machten. Von diesen wird die Jugend hin und her gerissen, mit wenig Freude und viel Pein. Dem kühlen Alter lassen sie Ruhe: denn die Erkenntnis wird frei und erhält die Oberhand.“

Arthur Schopenhauer (1788-1860)

Die Lebensspanne ist im Laufe der letzten hundert Jahre stetig gewachsen. Immer mehr ältere Menschen stehen immer weniger jüngeren gegenüber. So hat sich die Zahl der über 60-Jährigen seit 1900 etwa vervierfacht und liegt heute bei 22 Prozent. Eine Entwicklung übrigens, die nicht nur auf die Industrienationen beschränkt ist. Sie findet in ähnlicher Weise auch in den Entwicklungsländern statt. Dort wird nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) die Gesamtbevölkerung zwischen 1980 und 2020 voraussichtlich um 95 Prozent anwachsen, der Anteil älterer Menschen dagegen um rund 240 Prozent.

Die zunehmende Langlebigkeit und der demographische Wandel gehören sicher zu den wesentlichen Gründen für das lebhaftere Interesse der Forschung am Phänomen des Alterns. Um alle bedeutenden Aspekte erforschen zu können, bedarf es der unterschiedlichsten wissenschaftlichen Disziplinen – von der Molekularbiologie über die Ernährungswissenschaft und Präventivmedizin bis hin zur Soziologie und Präventivmedizin. Zentrale Fragestellungen dabei sind: Welches sind die lebensbegrenzenden Faktoren? Lassen sie sich in ihrer Wirkung beeinflussen und wenn ja wie? Auf der zellulären Ebene des Alterns spielen nicht nur die Anreicherung von Schadstoffen oder Mutationen eine Rolle. Entscheidend ist vor allem, wie oft sich eine Zelle teilen kann. Ob und in welchem Maße man in diese Prozesse der Zellteilung im Sinne einer Lebensverlängerung eingreifen kann ist zur Zeit noch völlig offen.

In einer Hinsicht hat die Wissenschaft jedoch keinen Zweifel: Jeder sollte sich bewusst machen, dass seine individuelle Lebensweise die zu erwartende Lebensspanne entscheidend mit beeinflusst. Die wichtigsten Punkte sind dabei ohne Frage eine ausgewogene Ernährung und regelmäßige körperliche Bewegung, aber auch soziale Kontakte. Wer dieses einfache Konzept beherzigt ist zwar nicht „for ever young“, läuft aber nicht so leicht Gefahr, im Alter klapprig und hilflos sein Leben fristen zu müssen. Länger leben in Gesundheit – ein realistisches und sicher lohnendes Ziel!

Das Institut Danone für Ernährung hat die Reihe seiner Journalistenworkshops mit einer Veranstaltung zum Thema Altern fortgesetzt – diesmal in Kooperation mit dem Bethanienkrankenhaus in Heidelberg, einer renommierten geriatrischen Einrichtung. Und selbstverständlich darf auch diesmal die Dokumentation nicht fehlen – wieder eine Fundgrube für spannende wissenschaftliche Informationen.

Die Herausgeber
Institut Danone für Ernährung e.V.

Vorwort	Seite
Immer länger – immer jünger Einfluss von Ernährung und Lebensstil auf das Altern Die Herausgeber	I
<hr/>	
Alterspyramide aus dem Lot	
Der demografische Wandel und seine Konsequenzen für den Einzelnen und die Gesellschaft Prof. Dr. Ursula Lehr, Bundesministerin a. D.	4
<hr/>	
Schauplatz Zelle	
Telomere und menschliches Altern – gibt es einen Zusammenhang? Dr. Irmgard Irminger-Finger	10
<hr/>	
Weichenstellung im Mutterleib	
Einfluss der frühen metabolischen Prägung auf das Risiko chronischer Erkrankungen Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Plagemann	15
<hr/>	
Kann schmale Kost den Tumor bremsen?	
Kalorische Restriktion und Karzinogenese Prof. Dr. Rolf Schulte-Hermann	20
<hr/>	
Wenn der Bizeps schwindet	
Die altersbedingte Abnahme der Muskeln und ihre physiologischen Auswirkungen Prof. Dr. Christian Barth	25
<hr/>	
Denksport noch mit Hundert?	
Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeiten mit dem Alter und die Rolle der Ernährung für deren Erhalt Prof. Dr. Hannes B. Stähelin	28
<hr/>	
Altern ohne alt zu werden?	
Einfluss des Lebensstils auf die Erhaltung körperlicher und geistiger Kompetenzen Dr. Christoph Rott	31
<hr/>	
Lebensspanne nach Belieben?	
Biochemische Prozesse des Alterns und Möglichkeiten, sie zu steuern Prof. Dr. Karl-Heinz Krause	35
<hr/>	
Institut Danone für Ernährung e. V.	
Das Institut Danone für Ernährung stellt sich vor	40

Prof. Dr. Ursula Lehr

Bundesministerin a. D.

Der demografische Wandel und seine Konsequenzen für den Einzelnen und die Gesellschaft

Wir leben heute in einer alternden Welt. Immer mehr ältere Menschen stehen immer weniger jüngeren gegenüber. Die Bevölkerungspyramide entwickelt sich zu einem Pilz. Immer mehr Menschen erreichen ein immer höheres Lebensalter – eine Tatsache, die zu begrüßen ist, wenngleich die zunehmende Langlebigkeit eine Herausforderung für jeden einzelnen, aber auch für die Gesellschaft bedeutet.

Wir haben eine zunehmende Langlebigkeit, die den demografischen Wandel bedingt oder genauer: stark mit beeinflusst. Doch dies ist nur ein Aspekt eines Veränderungsprozesses unserer Gesellschaft, der neben diesen quantitativen Veränderungen – mehr Alte, weniger Junge – eine Reihe qualitativer Umstrukturierungen mit sich bringt. Der demografische Wandel – international verglichen mit der Umweltproblematik, auf die erstmals in den 70er Jahren der Club of Rome aufmerksam machte – wird Ausstrahlungen in viele Bereiche menschlichen Lebens haben, deren Konsequenzen heute noch nicht ganz absehbar sind.

Die Gesellschaft, aber auch jeder Einzelne von uns, wir alle werden älter, von Tag zu Tag, von Monat zu Monat, von Jahr zu Jahr. Dass wir älter werden, daran können wir nichts ändern, aber wie wir älter werden, das lässt sich schon beeinflussen.

Ich möchte unter sechs Aspekten den demografischen Wandel ansprechen und einige Konsequenzen aufzeigen und dabei die Frage stellen, wie sich ein Altwerden bei weitgehend psychologischem Wohlbefinden erreichen lässt.

Der demografische Wandel

- Wir haben im letzten Jahrhundert eine Zunahme der Lebenserwartung von circa 45 Jahren um 1900 auf über 74 Jahre bei neu geborenen Jungen und 80,3 Jahre bei neu geborenen Mädchen um das Jahr 2000. Der 60-Jährige hat heute, wenn er in Rente geht, noch durchschnittlich ein Viertel, manchmal sogar ein Drittel seines Lebens vor sich.

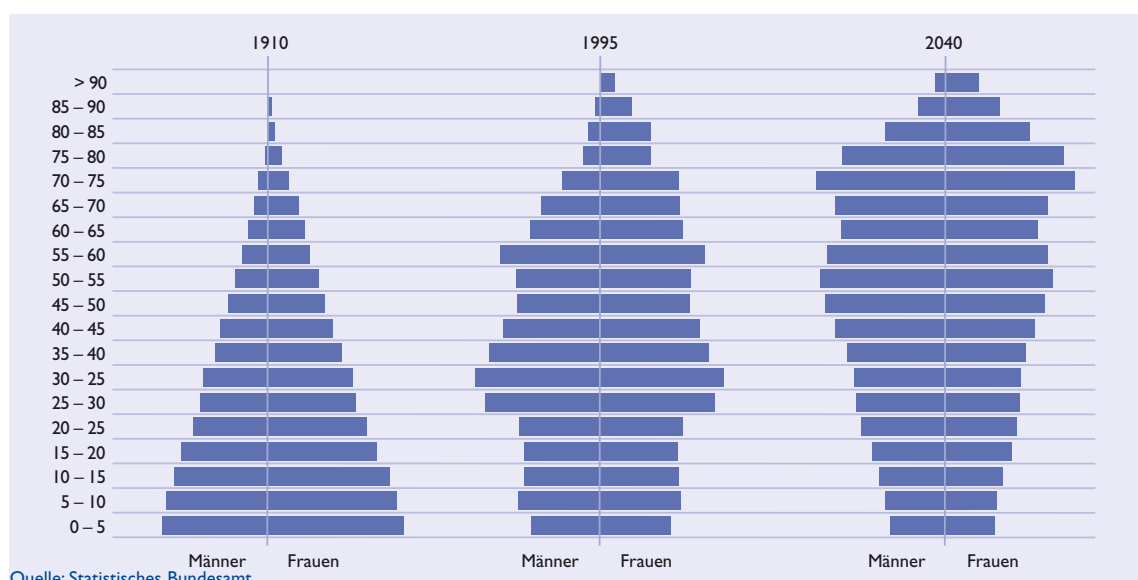


Abbildung 1: Die Veränderung des „Lebensbaumes“ in Deutschland von 1910 bis 2040

- Wir leben in einem alternden Volk. Der Anteil der über 60-Jährigen ist von fünf Prozent um 1900 auf über 22 Prozent um das Jahr 2000 gestiegen – und wird in 25/30 Jahren bei 35–38 Prozent liegen. Aber wir haben auch eine Zunahme des Anteils der über 70-, 80-, 90- und 100-Jährigen. Vor 35 Jahren lebten in Deutschland 265 Hundertjährige; 1994 waren es 4602 (558 Männer und 4004 Frauen). Und heute leben bei uns etwa 10.000 Personen, die aus dem vorletzten Jahrhundert stammen. Die Gruppe der Hochbetagten oder Langlebigen, die der über 80-Jährigen, ist weltweit die am stärksten wachsende Bevölkerungsgruppe in den nächsten Jahren. Doch die übliche Einteilung, von den sogenannten „jungen Alten“ und ab 80/85 von den „alten Alten“ zu sprechen, ist problematisch. Manch einer ist schon mit 55/60 ein „alter Alter“, andere sind noch mit 90 „junge Alte“. Das „functional age“ ist ausschlaggebend, die Funktionsfähigkeit verschiedener körperlicher und seelisch-geistiger Fähigkeiten. Und diese Funktionsfähigkeiten sind keinesfalls an ein chronologisches Alter gebunden, sondern werden von biologischen und sozialen Faktoren, die während eines ganzen Lebens einwirken, mit bestimmt. Hier werden Schulbildung, berufliches Training, Lebensstil und Reaktionen auf Belastungen ausschlaggebend. Ein generelles Defizit-Modell des Alterns wurde durch viele Studien widerlegt (zusammenfassend bei Lehr 1972, 1996, Lehr & Thomae 2000, Mayer & Baltes 1996).
- Altern muss nicht Abbau und Verlust bedeuten, sondern kann in vielen Bereichen geradezu Gewinn sein, Zunahme von Kompetenzen und Potenzialen, und damit eine Chance – für den Einzelnen und die Gesellschaft! Fest steht: Gleichaltrige zeigen oft größere Unterschiede als Menschen, deren Altersunterschied 20 Jahre und mehr beträgt.
- Das Verhältnis zwischen den Generationen hat sich verändert, in mehrfacher Hinsicht. Zunächst einmal rein quantitativ. Sodann haben wir eine Entwicklung vom Drei-Generationen-Haushalt zum Zwei-Generationen- und Ein-Generationen-Haushalt. Ein-Personen-Haushalte haben in Deutschland enorm zugenommen und machen etwa 34 Prozent aller Haushalte aus (um 1900 nur etwa sieben Prozent). In der Gruppe der über 75-Jährigen Frauen leben zwei von drei Frauen in Ein-Personen-Haushalten. Aber: Das Leben in einem Ein-Personen-Haushalt sollte man keinesfalls mit Einsamkeit gleichsetzen! Wir haben gleichzeitig eine Entwicklung von der Drei-Generationen-Familie zur Vier-Generationen-Familie. Etwa 20 Prozent aller über 65-Jährigen haben noch einen lebenden Elternteil, etwa 20 Prozent der über 65-Jährigen haben bereits Urenkel. Großeltern sind häufiger die Gebenden als die Nehmenden, die „Sandwich-Generation“.
- Wir haben eine Entwicklung vom Drei-Generationen-Vertrag zum Vier- bis Fünf-Generationen-Vertrag. Die im Arbeitsleben Stehenden, die 25–58-Jährigen, haben für jene zu sorgen, die noch nicht im Arbeitsleben sind und für jene, die bereits aus dem Arbeitsleben ausgeschieden sind. Und das sind oft bereits zwei Generationen. Mutter und Tochter, Vater und Sohn im Rentenalter sind heute keine Seltenheit. Einen Generationenkonflikt gilt es zu verhindern, die Generationen-Solidarität zu stärken.
- Alter bedeutet heutzutage nicht Armut. Wir haben eine sehr wohlhabende Rentnergeneration – dennoch gibt es auch Gruppen, die sehr zu rechnen haben – vor allem von Frauen über 75 Jahre. Der Anteil der Rentner unter den Sozialhilfe-Empfängern ist auf sechs Prozent zurückgegangen.
- Altern muss nicht Pflegebedürftigkeit bedeuten. Das Ausmaß der Pflegebedürftigkeit alter Menschen wird oft überschätzt. Die INFAS-Studie, die 26.000 Haushalte erfasste, hat gezeigt: Pflegebedürftigkeit fällt eigentlich erst in der Gruppe der über 85-Jährigen ins Gewicht und betrifft dort rund 23 Prozent der Männer und 28 Prozent der Frauen. Das heißt aber, dass noch rund 70 Prozent von 100 Hochbetagten in der Lage sind, allein kompetent ihren Alltag zu meistern. Bei Hochschätzungen im Hinblick auf den Anteil der Pflegebedürftigen von morgen, wo ja weit mehr über 85-Jährige in unserer Gesell-

schaft leben werden, sollte man vorsichtig sein: Schon die Älteren von heute sind in einem höheren Alter viel gesünder und kompetenter, als es unsere Eltern und Großeltern im gleichen Alter waren – sofern sie dieses überhaupt erreicht haben – und dieser Trend wird sich fortsetzen.

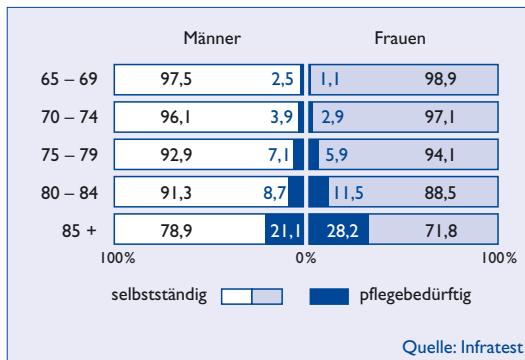


Abbildung 2: Selbstständigkeit und regelmäßiger Pflegebedarf im Alter

Svanborg, der Sozialmediziner aus Göteborg, hat zum Beispiel festgestellt, dass die 70-Jährigen des Jahres 1983 (Geburtsjahrgang 1912/13) „10 Jahre jünger und gesünder waren als die 70-Jährigen des Jahres 1973“ (Geburtsjahrgang 1902/03) (Svanborg 1985, Svanborg et al. 1982).

Eine kürzlich veröffentlichte Studie der DUKE-Universität stellte fest: „Senioren bleiben länger gesund“. Die Krankheitsanfälligkeit von Menschen über 65 nimmt deutlich ab. Gerade die typischen Alterserkrankungen gingen in ihrer Häufigkeit rapide zurück. Der Trend könnte bedeuten, dass die zunehmende Überalterung der Bevölkerung besonders in den Industrienationen keine so gravierenden finanziellen Lasten für die öffentlichen Kassen mit sich bringen, wie sie heute bereits befürchtet werden. In den USA schlägt sich das Phänomen bereits in messbaren Werten nieder: Dort lag 1984 die Zahl der über 65-Jährigen Hilfs- und Pflegebedürftigen bereits um eine Million unter der, die man 1982 prognostiziert hatte. (Manton et al. 1997). Hierzu haben Fortschritte der Medizin in Diagnose und Therapie, der Medizintechnik, der Pharmakologie und auch der gesundheitsbewusstere Lebensstil beigetragen.

Doch trotz besserer Gesundheit haben wir steigende Gesundheitskosten, für die man gerne speziell die Alten verantwortlich macht. Dies ist nur zum Teil zutreffend. Einmal sind es Fortschritte der Medizin, der medizintechnischen Entwicklung, die kostentreibend sind, die aber allen Lebensaltern zugute kommen. Zum anderen hat man festgestellt, dass der Mensch zwei Jahre vor seinem Tod „am teuersten“ ist; würden wir also mit 40 an Krebs sterben (was Gott sei Dank nicht all zu oft der Fall ist) dann wären die Jahre 38 bis 40 eben besonders kostenintensiv.

Auch wenn wir den Anteil der Pflegebedürftigen von morgen und übermorgen nicht überschätzen sollten, müssen wir feststellen: Die Thematik der Pflegebedürftigkeit in einer alternden Gesellschaft wird weiterhin eine Herausforderung bleiben. Werden heute noch 70 bis 80 Prozent der Pflegebedürftigen in der Familie gepflegt (nicht immer in einer optimalen Form), so müssen wir dennoch deutlich sagen: Familienpflege hat ihre Grenzen. Auch wenn wir das Ausmaß der Pflegebedürftigkeit nicht überschätzen sollten, brauchen wir einen Ausbau der ambulanten Pflege und werden auch in Zukunft auf institutionelle Einrichtungen nicht verzichten können.

Doch es gilt erst einmal, Pflegebedürftigkeit zu vermeiden – und das ist eine Herausforderung für jeden Einzelnen und die Gesellschaft. Dazu gehört ein entsprechender Lebensstil: sportliche Aktivität, geistige und soziale Aktivität, richtige Ernährung, Hygiene, Vorsorge-Untersuchungen etc.

Ein „gesundes Altwerden“ ist die Herausforderung unserer Zeit!

Doch gesundes Altwerden – was ist das eigentlich?

- Gesundheit ist nicht nur das Fehlen von Krankheit (neben Fortschritt der Medizin und der Medizintechnik). Bei den immer neuen und gründlicheren Diagnosemöglichkeiten gilt heute die Feststellung: Gesund ist schlecht diagnostiziert, denn nahezu jeder hat irgendwo irgendwelche kleinen oder größeren Probleme.
- Gesundheit ist vielmehr – der WHO-Definition entsprechend – „körperliches, seelisch-geistiges und soziales Wohlbefinden“. Es kommt also nicht nur darauf an, ob man laut Arzturteil und Laborbefund gesund ist, sondern auch, ob man sich gesund fühlt. Der so genannte „subjektive Gesundheitszustand“ ist, wie unsere, aber auch internationale Untersuchungen zeigen, ganz entscheidend für eine Lebensqualität im Alter.
- Nach Huber schließt Gesundheit aber auch die Fähigkeit mit ein, sich mit etwaigen Belastungen, mit Einschränkungen, mit Behinderungen (im körperlichen, aber auch geistig-seelischen und sozialen Bereich) auseinanderzusetzen und adäquat damit umzugehen.

Diskutiert man heutzutage Gesundheit unter dem Aspekt der Prävention, der Vermeidung von Risikofaktoren, dann erwähnt man zuerst – mit Recht – gesunde Ernährung, Verzicht auf Drogen, Nikotin, Alkohol; man erwähnt sodann die Notwendigkeit körperlicher Bewegung, körperlicher Aktivität, Hygiene und Vorsorgeuntersuchungen. Dass es neben diesem aber auch ganz stark darauf ankommt, schon in jungen Jahren die Fähigkeiten zu entwickeln, sich mit Stress und Belastungen auseinander zu setzen, damit adäquat umzugehen, das vergisst man gerne. Und wir werden uns sogar zu fragen haben, ob manche gut gemeinten Erziehungsweisen, die dem Kind und Jugendlichen Stress und Belastungen fernhalten wollen, die ihm alle Schwierigkeiten aus dem Weg räumen, letztendlich die Chance nehmen, aktive Auseinandersetzungsformen mit Problemen einzuüben und statt dessen die

Flucht in eine Traumwelt begünstigen (ein Teil der Drogenproblematik dürfte unter diesem Aspekt zu sehen sein). Darüber hinaus hat Wohlbefinden im Alter etwas mit „Gebraucht werden“ mit dem „feeling of being needed“ zu tun.

Altwerden bei psychophysischem Wohlbefinden, das ist die Devise unserer Zeit. Nicht „forever young“ sollte das Ziel sein, sondern „kompetent alt sein bei Wohlbefinden“. Hier ist eine Korrektur des Altersbildes vonnöten. Altsein muss eben nicht bedeuten, abgebaut, klapprig, hilflos zu sein. Wir brauchen keine „anti-age-Bewegung“, sondern setzen uns für ein gesundes, kompetentes Altern ein.

Und zweifellos spielt dabei die richtige Ernährung eine große Rolle. Hierüber werden Experten auf diesem Gebiet berichten. Hier sei nur erwähnt, dass – nach Pudal – etwa ein Drittel der Gesundheitsprobleme im Alter als ernährungsbedingt anzusehen sind. Fehl-, Mangel-, Über- und Unterernährung haben viele Gründe, die einmal im körperlichen Bereich liegen (Veränderung von Geschmacks- und Geruchssinn, eingeschränktes Kauvermögen, eventuell auch Verdauungsprobleme), die aber auch in der Lebenssituation liegen (erschwerter Einkauf bei ungünstiger Wohnlage, Fehlen von Ein-Personen-Rationen), die aber auch im eigenen Erleben und Verhalten (Essen als Produkt des child-rearings, epochale und kulturelle Prägung, Essen als „social event“, als „self-reward“, als Mittel gegen die Langeweile) zu suchen sind. Eine manchmal notwendige oder wünschenswerte Beeinflussung der Ernährungsgewohnheiten sollte dies mit berücksichtigen, sollte fragen, was diese oder jene Mahlzeit dem einzelnen Menschen persönlich bedeutet und hier mit der Korrektur ansetzen. Alleinige Wissensvermittlung dürfte hier nur begrenzt hilfreich sein.

Wesentlich für ein gesundes Altwerden ist die Bedeutung der Aktivität. Spätestens seit Anfang der 70er Jahre betonen Mediziner, Psychologen und Sportwissenschaftler die Notwendigkeit körperlicher, seelisch-geistiger und sozialer Aktivität und belegen durch Untersuchungen den Wert körperlichen Trainings, den Wert der Aktivierung körperlicher Kräfte und der Anforderung körperlicher Leistungen sowohl als Prävention als auch als Therapeutikum (vgl. Meusel 1996, Werle 1998). Der Nachweis, dass die für das einzelne Individuum „richtigen“ sportlichen Aktivitäten, in richtiger Dosierung ausgeübt, das psychische Wohlbefinden steigern und die relevanten physiologischen Werte auch beim 50-, 60- und 70-Jährigen noch verbessern können, ist mehrfach erbracht worden.

Ein Weiteres belegen auch unsere Forschungen: Geistig aktive Menschen, Personen mit einem höheren IQ, einem breiteren Interessenradius, einem weitreichenderen Zukunftsbezug erreichen – wie auch die bekannten internationalen Längsschnittstudien übereinstimmend feststellen – ein höheres Lebensalter bei psychologischem Wohlbefinden als jene, die weniger Interessen haben, geistig weniger aktiv sind. Eine größere Aktivität und Aufgeschlossenheit sorgt für geistige Anregungen und Stimulation und trainiert dadurch die geistigen Fähigkeiten zusehends und steigert sie somit, während bei geistig mehr passiven Menschen eine geringere Suche nach Anregungen und neuen Interessen feststellbar wurde, so dass die noch vorhandenen geistigen Kräfte im Laufe der Zeit mehr und mehr verkümmerten. Damit bestätigte sich die Inaktivitätstheorie in der Medizin oder die „disuse-Hypothese“ in der Psychologie. Die besagen: Funktionen, die nicht gebraucht werden, verkümmern. Der Volksmund sagt schlicht: „Was rastet, das rostet“.

Einige Herausforderungen, die sich aus einer älter werdenden, sich verändernden Gesellschaft ergeben

Heutzutage muss eine Seniorenpolitik mehr sein als eine Rentenpolitik und Pflegepolitik – so wichtig diese Aspekte auch sind! Eine Politik für die Senioren – und damit für alle Generationen – hat zumindest auf drei Säulen aufzubauen:

Erstens gilt es, die Kompetenzen älterer Menschen zu erhalten, zu stärken, alles zu tun zur Kompetenzerhaltung und zur Kompetenzsteigerung, zur Prävention. Prävention muss weit mehr als bisher beachtet werden. Dabei ist zu bedenken: Altwerden ist ein lebenslanger Prozess. Schon in Kindheit und Jugend, vor allem aber im jüngeren und mittleren Erwachsenenalter, muss der Vorsorge, Vorbeugung und Prävention mehr Beachtung geschenkt werden. Hier ist jeder Einzelne aufgefordert, selbst etwas zu tun – im Hinblick auf die Erhaltung und Stärkung körperlicher Aktivität, geistiger Aktivität und sozialer Aktivitäten – aber auch die Gesellschaft, die Kommunen, das Land, der Bund sind aufgefordert, Möglichkeiten für diese Aktivitäten bereit zu stellen (von den Sportstätten bis zu den entsprechenden Angeboten in Volkshochschulen). Weiterhin gilt es, zu Aktivitäten zu motivieren und etwaige Barrieren, die diesen entgegenstehen, zu ergründen und zu beseitigen. Ein gesunder Lebensstil, richtige Ernährung, hinreichende Bewegung, Finden neuer Lebensaufgaben („the feeling to be needed“) gehören zu einer Lebensqualität im Alter, zu einem Altwerden bei Wohlbefinden.

Zweitens gilt es, mehr Beachtung der Förderungen von Rehabilitationsmöglichkeiten im weitesten Sinne zu schenken. Geriatriische Rehabilitation nach Krankheiten im Alter muss weit mehr gefördert und in unserem Land mehr ausgebaut werden. Eine gute geriatriische Rehabilitation kann den Anteil der Pflegebedürftigen reduzieren – und hilft damit nicht nur dem betroffenen Einzelnen, sondern seiner Familie, der Kommune und der Gesellschaft.

Dieser Bereich sollte aber auch Hilfen nach kritischen Lebensereignissen, nach Einschnitten im Alter – ausgelöst durch das Berufsende, durch schwere Krankheit oder den Verlust nahe stehender Menschen, durch notwendigen Wohnungswechsel etc. umfassen.

Der dritte Pfeiler einer Altenpolitik betrifft die Absicherung der Pflege, die Sorge für eine Qualitätssicherung in der Pflege.

Vielfach gilt es, das Bild vom „alten Menschen“ zu korrigieren. Ältere sind nicht per se eine Problemgruppe, sie werden oft erst dazu gemacht. Es gilt, auch älteren Menschen eine Aufgabe in unserer Gesellschaft zu geben, sie nicht auszugliedern. Eine Altenpolitik in den 60er Jahren ging von der Frage aus: „Was kann die Gesellschaft für Senioren/innen tun?“ Heute muss man auch fragen: „Was können Seniorinnen und Senioren für die Gesellschaft tun?“

Zusammenfassend sei festgestellt: Die zunehmende Langlebigkeit ist aber auch eine Herausforderung für jeden Einzelnen von uns, alles zu tun, um möglichst gesund alt zu werden. „Älterwerden – aktiv bleiben“ ist hier die Devise. Ebenso haben viele Studien belegt: „The feeling to be needed“, das Gefühl, gebraucht zu werden, korreliert hoch mit einer Lebenszufriedenheit im Alter.

Gesundes Altern ist nicht primär eine Frage der Geriatrika, sondern eine Frage der Lebensführung und der Lebensgestaltung. Der Tübinger Psychiater Schulte plädierte (1971) für eine „carpe-diem“-Haltung als Geroprophylaxe, wenn er sagte: „Es gilt, die Bereitschaft zum aktiven Leben (wobei nicht Ausleben gemeint ist) nicht erst von der Erfüllung bestimmter Voraussetzungen abhängig zu machen. Sowohl die falsche Erwartungseinstellung dem Leben gegenüber als auch das fruchtlose Zehren von der Vergangenheit gehen am gegenwärtigen Leben in der Konfrontierung mit seinen Gegebenheiten vorbei“.

Es kommt auf ein gegenwartsbezogenes Leben und so möchte ich ergänzen – auf eine Zukunftsausrichtung – an. Belastend für den Alternden ist nicht so sehr, dass er gelebt hat und mit der Zeit auf diese Leben verzichten muss, sondern belastend für den Einzelnen ist, dass man gerade nicht gelebt hat, nicht richtig, nicht ernst genug, nicht erfüllt genug, dass man überhaupt nicht gelebt hat und das Angebot des Lebens vertan ist, bevor es sich überhaupt erst hat entfalten können. (Schulte 1971, S. 82/83) – Worte, die nachdenklich stimmen.

Schließen möchte ich mit einem Zitat von Hans Thoma, das er vor nunmehr 40 Jahren aufgrund der ersten Altersuntersuchungen getan hat: „Altern in dem positiven Sinne des Reifens gelingt dort, wo die mannigfachen Enttäuschungen und Versagungen, welche das Leben dem Menschen in seinem Alltag bringt, weder zu einer Häufung von Ressentiments, von Aversionen oder von Resignation führen, sondern wo aus dem Innewerden der vielen Begrenzungen eigenen Vermögens die Kunst zum Auskosten der gegebenen Möglichkeiten erwächst“. Sehen wir nicht nur Grenzen, sondern sehen wir die verbleibenden Möglichkeiten – und nutzen wir diese: Carpe diem!

Ein altes angloamerikanisches Sprichwort sagt: „today is the first day of the rest of your life!“, das gilt für uns alle, leben wir danach! Und denken wir daran: Es kommt nicht nur darauf an, wie alt wir werden, sondern wie wir alt werden. Es gilt, nicht nur dem Leben Jahre zu geben, sondern den Jahren Leben zu geben.

Literaturhinweis

Lehr, U. (2000) Psychologie des Alterns, 9. Völlig überarbeitete Auflage (1. A. 1972) Heidelberg/Wiesbaden: Quelle & Meyer

Dr. Irmgard Irminger-Finger

Biology of Ageing Laboratory - Department of Geriatrics
University of Geneva

Telomere und menschliches Altern – gibt es einen Zusammenhang?

Bevor ich auf die Telomere eingehe, möchte ich zwei Phänomene erklären: Das Altern und die „maximale Lebenserwartung“. Die Telomere scheinen diese beiden Phänomene verbinden zu können: Sie könnten die mechanische Verbindung darstellen zwischen dem Phänomen, dass das Altern die maximale Lebensspanne beeinflussen kann, und umgekehrt die genetische Prädisposition für eine bestimmte Lebenslänge, die höchst wahrscheinlich genetisch festgelegt ist, den Alterungsprozess beeinflusst. Das heißt, Mechanismen, die die maximale Lebensspanne verändern, können das Altern schneller vorantreiben.

Ich möchte diese beiden Phänomene anhand eines Kinofilms (Death Becomes Her) erklären. Er handelt von zwei Schönheitsköniginnen in Los Angeles, die bestrebt sind, den Altersprozess möglichst lange aufzuhalten. Sie hatten das „Glück“, einen gemeinsamen Freund zu haben, der Schönheitschirurg war. Zufällig kamen sie in den Besitz einer Substanz, die sie unsterblich macht. Sie ließ die beiden Frauen anfangs jung erscheinen, und dann bleiben sie zwar unsterblich, hatten aber alle Erscheinungen des Altersprozesses. Als sie am Schluss des Films Treppe herunterfallen, zerspringen sie in Teile wie Schaufensterpuppen, doch die beiden giftigen Köpfe können immer noch weiter streiten.

Auch in der Biologie gibt es unsterbliche Zellen: Die Krebszellen.

Auch die Gene spielen beim Alterungsprozess eine Rolle

Altern ist eine Balance, die zum Beispiel beeinflusst wird von Faktoren wie dem chronologischen Alter, positiven oder negativen Umwelteinflüssen oder der Akkumulation von Schadstoffen, die wir im Körper selbst produzieren (Freie Radikale). Die genetische

Komponente beeinflusst dagegen eher die maximale Lebensspanne. Vielleicht gibt es Gene, die einzelne Personen prädisponieren, länger zu leben. Andere haben eine Komposition von Genen, die sie schneller altern lässt. Es kann sein, dass diese Gene ausschließlich auf die Umwelt wirken, sie können aber auch eine Rolle spielen bei der Entstehung und Reparation von Mutationen auf der DNS.

Altern ist ein Vorgang, der den Organismus betrifft. Deshalb läuft der Alterungsprozess auch auf verschiedenen Ebenen ab. Es gibt zum Beispiel das Hormonsystem, das auf den ganzen Organismus wirkt. Altern findet aber auch in einzelnen Organen statt. Die Geschwindigkeit des Alterns kann je nach Organ oder Gewebe jeweils verschieden sein. Zum Beispiel hat das Herz keine proliferierenden Zellen, während andere Gewebe sehr stark proliferierende Zellen haben – bis ans Lebensende. Während die Zellalterung und der Zelltod in einem Organ mit limitierter Teilungskapazität der Zellen eine große Rolle spielt für das Funktionieren des gesamten Organs, wird in Organen, die ständig sich teilende Zellen beinhalten (zum Beispiel Dünndarm, Lunge, Blut), die Kontrolle über korrekte Teilung, die korrekte Geschwindigkeit der Neubildung von Zellen (Homeostasis) und vor allem die Frage, wie oft sich diese Zellen teilen können, wichtiger. Wenn jede Zelle noch eine interne Uhr hätte, die zählt, wie oft sie sich teilen kann, bestimmt diese die Alterungsgeschwindigkeit für jedes Organ mit.

Auf der zellulären Ebene des Alterns spielen nicht nur die Akkumulation von Schadstoffen oder Mutationen eine Rolle, sondern auch vor allem die Frage, wie oft sich eine Zelle teilen kann. Hat eine Zelle eine unbegrenzte Kapazität sich zu teilen oder gibt es eine maximale Anzahl von Teilungen pro Zelle? Welche sind die Mechanismen, die die Teilungen zählen? Schon vor 40 Jahren haben Hayflick und

Moorhead eine Publikation herausgebracht, in der sie beschrieben, dass sich bei Zellen in Kultur nur eine gewisse Anzahl von Teilungen vollziehen können. Nach 50 Teilungen bleiben sie einfach stehen und können auch durch Wachstumsfaktoren nicht angeregt werden, sich wieder zu teilen. Dieses Phänomen nannte Hayflick replikative Seneszenz. Zur Erklärung hat er eine Art Replikometer vorgeschlagen: Alle Zellen können nur eine gewisse Anzahl von Teilungen durchleben und bleiben dann stehen. Zu Beginn der 90er Jahre hat man herausgefunden, dass dieses Replikometer die Telomere sind.

Telomere bestimmen die Lebensdauer einer Zelle

Telomere nennt man die Enden der Chromosomen. Sie bestehen zwar auch aus DNS und Proteinen, aber im Unterschied zum übrigen Chromosom enthält ein Telomer repetitive Sequenzen. Das heißt: Die Telomere am Ende jedes Chromosoms enthalten bis zu 20.000 Basenpaare, die aus einem Motiv von sechs Nucleotiden bestehen und sich unzählige Male wiederholen. Anfangs dachte man, dass Telomere für nichts kodieren. Heute weiß man, dass sie eine wichtige Rolle in einem Uhrwerkmechanismus spielen, der zählt, wie oft sich eine Zelle teilen kann.

Was ist die Funktion dieser Telomere? Zum einen schützen sie die Chromosomen-Enden. In der Zelle befinden sich Reparaturmechanismen, die Brüche in Chromosomen und in der DNS als falsch erkennen und wieder „heilen“ können. Die Chromosomen-Enden sind davor geschützt, als Brüche verkannt zu werden. Wenn die Chromosomen-Enden verschmelzen würden, würde das Chromosomen-Brüche und Translokation bewirken und Mutationen auf der entsprechenden DNS-Sequenz einführen.

Eine zweite Funktion ist: Die Telomere verkürzen sich. Da die DNS-Sequenz in den Telomeren aber nicht für Gene kodiert, sondern einfach repetitiv ist, hat die Verkürzung keine Auswirkungen. Könnten die Telomere trotzdem der Mechanismus für eine interne Uhr sein? Gesetzt den Fall, die Telomere verkürzen sich etwas mit jeder Zellteilung, so dass sie irgendwann aufgebraucht sind und essen-

tielle Sequenzen des Chromosoms (kodierende Sequenzen oder Gene) getroffen werden, dann bräuchten wir einen Mechanismus, der das Wachstum dieser Zelle stoppt. Diese Annahme stimmt überein mit dem beobachteten Wachstumsstopp nach einer bestimmten Anzahl von Zellteilungen.

Wie die Zelle das genau erkennt, ist nicht bekannt. Aber warum verlieren wir immer Sequenzen am Ende vom Chromosom? Bereits als sie die DNS-Struktur entdeckt haben, haben Watson und Crick postuliert, dass bei der Duplikation eines DNS-Stückes jeweils am Ende jedes Chromosoms etwas verloren geht. Die DNS ist ein Doppelstrang, der jeweils Basenpaare bildet. Das heißt, ein Strang hat einen zweiten, komplementären Strang. Wenn sich eine Zelle teilt, müssen sich die Chromosomen duplizieren. Dafür muss auch die DNS dupliziert werden. Zu Beginn dieses Prozesses gibt es ein Enzym, das nur arbeiten kann, wenn schon ein Teil der DNS dupliziert ist. Wir nennen diesen kleinen Teil Primer. Dann kann der gesamte Rest des Chromosoms problemlos dupliziert werden. Dieser Primer aber wird nicht mehr dupliziert, er fällt weg und dieser Teil wird bei der nächsten Runde nicht wieder dupliziert. Deshalb geht bei jeder Zellteilung ein Stück Chromosom verloren. Weil es sich dabei aber um „unwichtige“ Telomerasequenzen handelt, spielt der Verlust keine Rolle – bis die essentiellen Sequenzen erreicht sind.

Nach 50 Zellteilungen sind die Telomere aufgebraucht und die Zelle stirbt

Die Länge der Telomere beträgt etwa 20.000 Basenpaare, pro Teilung verliert man so viele Basenpaare, dass man etwa auf 50 Teilungen kommt. Das hat Hayflick an Zellkulturen herausgefunden. Die limitierte Teilungsfähigkeit ist bisher zwar nur in vitro nachgewiesen worden. Es gibt aber Indizien, dass sie auch in vivo eine Rolle spielt. So gibt es Krankheiten, die mutierte Gene betreffen und den Altersprozess extrem vorantreiben. Zum Beispiel das Werner-Syndrom, bei dem die Betroffenen sehr rasch altern – Menschen mit 40 sehen aus wie 80-Jährige. Oder das Blum-Syndrom. Bei diesen Syn-

dromen haben die Zellen der Patienten extrem verkürzte Telomere. Zudem haben Translokationen stattgefunden, das heißt, Telomerenden sind mit anderen Telomerenden verschmolzen. Solche Bedingungen provozieren Krebs.

Keim- und Krebszellen: Dank Telomerase unsterblich

Es gibt ein Enzym namens Telomerase, das die Erosion der Telomere verhindern oder kompensieren kann. Während bei jeder Teilung Sequenzen verloren gehen, hängt die Telomerase wieder welche an. Als dieses Enzym entdeckt wurde, dachte man, es würde die Länge der Telomere konstant halten. Die Telomerase ist aber nicht in allen Zellen exprimiert, vor allem nicht in den gewöhnlichen somatischen Zellen. Sie ist nur in Keimzellen, als Ei- und Testeszellen, und in sehr proliferierenden Stammzellen aktiv. In den Keimzellen ist sie wichtig: Würden während der Lebenszeit Telomere verkürzt werden, begänne die nächste Generation schon mit verkürzten Telomeren. Also hält die Telomerase in den Keimzellen und zum Teil in proliferierenden Stammzellen wie Uterus- und Ovariengewebe die Länge der Telomeren immer konstant. Leider ist die Telomerase auch in Krebszellen aktiv.

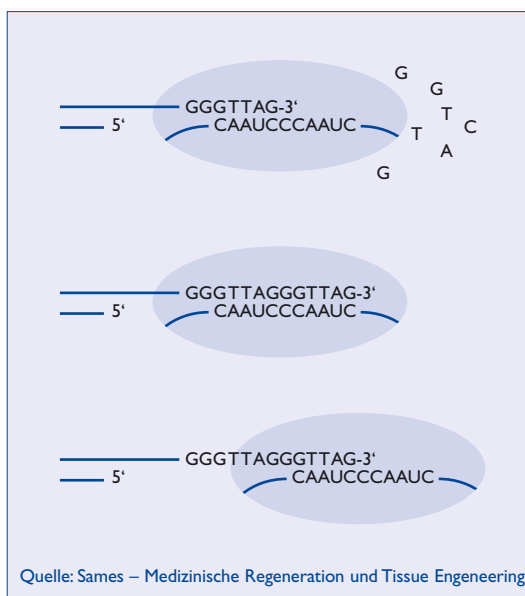


Abbildung 1: Schrittweise Verlängerung des G-reichen 3'-Endes der Telomeren durch Telomerase

Beim Menschen kann man nur schwer beweisen, dass Telomerlänge und die Aktivität der Telomerase wirklich eine Rolle spielen. Deshalb wurden Mäuse konstruiert, bei denen man das Gen für die Telomerase deletiert hat. Wegen der fehlenden Telomerase erwartete man eine schnelle Alterung. Tatsächlich zeigten diese Mäuse aber erst nach einigen Generationen, dass in den Zellen mit rascher Proliferation ein Alterungsprozess stattfindet. Sie haben Testes, Ovarien und Uteri wie seneszente Mäuse.

Stress lässt Zellen schneller altern

Es gibt einen Einfluss zwischen dem Alterungs- und dem Prozess, in den die Telomere und die Telomerase verwickelt sind. Stress beeinflusst die Verkürzung der Telomere. Wenn eine Zelle Stress hat, kommt es zu Brüchen in der DNS. Normalerweise werden die Stränge in einem Doppelstrang DNS zusammengehalten, ein Enzym kann binden und Brüche heilen. Am Ende des Telomers aber gibt es einen Strang, der keinen komplementären Partner hat und dessen Enzyme die Stränge nicht reparieren können. Also beschleunigt das die Erosion der Telomere. Mit anderen Worten: Es beschleunigt auch den Alterungsprozess und die Kapazität der Zelle, sich zu teilen, wird schneller aufgebraucht.

Wie hängen Seneszenz, Telomerlänge und Altern zusammen? Wie erkennt die Zelle, dass die Telomere zu lang sind? Eine Hypothese ist: Wenn die Telomere zu sehr verkürzt werden, beginnt die Zelle, falsche Chromosomen zu bilden. Dieser Prozess namens „genetic instability“ führt zu Krebs. Die Chromosomen sind nicht mehr intakt. Eine Zelle, die an ihrer proliferativen Kapazität angekommen ist, müsste inseneszent werden und sich nicht mehr teilen. Wenn sie das nicht kann, wenn vielleicht Signale oder Kontrollen fehlen, wird die Zelle zu einer Krebszelle. Es gibt aber noch andere Korrekturmechanismen, die erkennen, wenn eine Zelle krebsartig wird und die Zelle in Apoptose leiten. Apoptose ist zellulärer Selbstmord. Diese beiden Phänomene – Seneszenz und Apoptose – tragen viel zum Alterungsprozess bei. Im Herzgewebe zum Beispiel kommt es laufend zur Apoptose. Wird dieser

Prozess beschleunigt, bedeutet das eine beschleunigte Alterung für dieses Organ. Auch in Geweben, in denen Proliferation erwünscht ist, etwa in reproduktiven Organen, gibt es einen Alterungsprozess, der vorangetrieben wird. Das ist also der Zusammenhang zwischen Telomerlänge und dem Alterungsprozess.

Jungbrunnen oder Krebsgefahr: Die zwei Gesichter der Telomerase

Man würde erwarten, dass die Telomerase für einzelne Organe und Gewebe lebensverlängernd wirkt. Das ist aber nur bedingt möglich. Könnte man die Telomerase aktivieren, also in Zellen einbringen, die keine Telomerase haben, würden diese Zellen unsterblich werden. Das ist ein sehr gefährliches Unterfangen, wenn man nicht genau weiß, welchen genetischen Background eine Zelle hat. Denn wenn Enzyme oder Gene, die für die Reparatur zuständig sind, in dieser Zelle schon leicht abartig sind, könnte das dazu führen, dass die Zelle nicht nur unsterblich, sondern auch eine Krebszelle wird. Das heißt, man könnte Zellen, die noch jung und intakt sind und alle Reparaturmechanismen besitzen, sehr wohl unsterblich machen. Aber Zellen, die schon am

Rande ihrer Kapazität sind, höchstwahrscheinlich viele Mutationen haben, die dazu beitragen, dass die Regulations- und Reparaturmechanismen nicht mehr funktionieren – solche Zellen würden mit der Telomerase Krebszellen werden.

Aktivierung der Telomerase: Wegbereiter für Krebs

Welche Gene spielen eine Rolle in der Kontrolle der Krebsentwicklung? Das sind grob genommen alle Onkogene, die Wachstum bewirken. Antionkogene dagegen unterbrechen unkontrolliertes Wachstum und können die Zellteilung zum Stillstand bringen. Wenn solche Gene ausgeschaltet sind und gleichzeitig die Telomerase angeschaltet wird, ist eine Zelle noch mehr in Gefahr, eine Krebszelle zu werden.

Es gibt viele Schritte, die durchlaufen werden müssen, bis eine Zelle krebsartig wird: Sie muss keine Apoptose mehr machen können, das heißt sie hat verlernt zu merken, wann zu viele Mutationen vorhanden sind und die Apoptose einleitet. Sie kann ohne Wachstumssignale von außen unbegrenzt wachsen und besitzt keine Antionkogene mehr, die das Wachstum unterbrechen. Aber vor allem kann sie sich unbegrenzt teilen, weil die Telomerase wieder aktiviert wurde. Also ist die Aktivierung der Telomerase ein wichtiger Schritt im Krebsgeschehen. Der Zeitpunkt der Aktivierung spielt jedoch eine wichtige Rolle: Wird sie aktiviert, wenn die Telomere noch eine gewisse Länge haben, oder nachdem die Telomere ihre Länge komplett aufgebraucht haben? Je mehr Telomere aufgebraucht sind, desto bösartiger kann eine solche Krebszelle werden.

Die Proteine, die den Alternsprozess und Telomerverkürzung miteinander verbinden, sind dieselben, die man für das schnelle Alterssyndrom beim Menschen gefunden hat, also das Werner- und das Blum-Syndrom. Und es sind Gene, die bekannt sind als im Krebsgeschehen mutierte Gene, wie p 53 und die Brustkrebsgene.

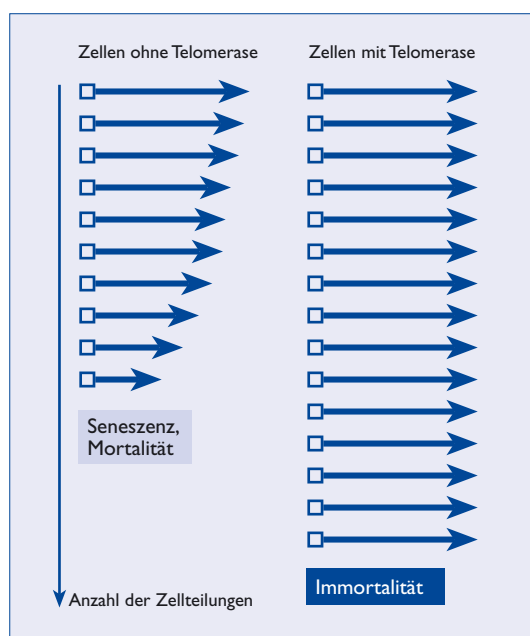


Abbildung 2: Telomere und replikative Seneszenz

Alle diese Proteine, die von diesen Genen gemacht werden, sitzen auf der DNS. In dem Augenblick, wo die DNS sich duplizieren muss und während sie sich dupliziert, synthetisieren Enzyme den zweiten Strang. Bestimmte Enzyme sitzen gerade an der Stelle, an der sich die Stränge teilen; sie können genau erkennen, ob es Mutationen oder Brüche gibt. Das sind die Gene, die zum Teil in Krebszellen mutiert sind. Man hat herausgefunden, dass sich all diese Reparaturenzyme gehäuft in der Nähe der Telomere aufhalten. Das heißt, es gibt einen Mechanismus, der vor allem an den Telomeren Brüche repariert. Man kann sagen, dass Mutationen in den Genen, die eine frühzeitige Alterung bewirken, auch eine schnelle Reparatur der Telomeren verursachen und wiederum ein rascheres Verkürzen der Telomere provozieren.

Klinische Anwendungen der Telomer-Forschung

Man kann die Länge der Telomere messen und hat damit einen biologischen Marker für ein bestimmtes Gewebe für eine spezifische Person. Dafür gibt es einfache und rasche Messmethoden.

Telomere sind aber auch Tumormarker geworden. Man kann in einzelnen Tumorzellen die Länge der Telomere messen und hat damit einen prädiktiven Marker für eine Tumorphgnose. Je länger die Telomere, desto besser ist die Prognose. Umgekehrt kann man auch die Telomeraseaktivität messen und Inhibitoren der Telomerase als Antikrebsmittel einsetzen. Falls die Zelle noch nicht zu bösartig geworden ist, wird sie vielleicht auf das Signal „Die Telomere sind verkürzt“ noch reagieren. In Zellen, in denen man Proliferation wünscht, ist es möglich, die Telomerase hinaufzuregulieren.

Fazit

Die Telomere sind repetitive Strukturen am Ende der Chromosomen. Jede Zellteilung beinhaltet auch DNS-Replikation und mit dieser Replikation eine Verkürzung der Telomeren. Wenn die Telomeren aufgebraucht sind, führt das zu einem Proliferationsstopp, den wir als replikative Seneszenz bezeichnen. Beide Mechanismen – zelluläre Seneszenz und Apoptose sind Mechanismen, die massiv zum Alterungsprozess beitragen. Wir haben aber ein Enzym, die Telomerase, die in den Keim- und Stammzellen Telomere wieder verlängern kann. Dieses Enzym könnte theoretisch zur Immortalität führen. Der Augenblick aber, wann man dieses Enzym exprimieren müsste, um eine Zelle unsterblich werden zu lassen, ist sehr schwer zu finden. Alle anderen Reparatormechanismen in der Zelle müssen aktiv sein. Deshalb wird bei einer Aktivierung der Telomerase die Zelle zwar immortal, gleichzeitig aber oft zu einer Krebszelle.

Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Plagemann

Institut für Experimentelle Endokrinologie
Medizinische Fakultät (Charité) der Humboldt-Universität zu Berlin

Einfluss der frühen metabolischen Prägung auf das Risiko chronischer Erkrankungen

Welche möglichen Konsequenzen haben Störungen der intrauterinen Umwelt auf die dauerhafte Programmierung fundamentaler Lebensprozesse? Diese abstrakt klingende Frage geht davon aus, dass der Fetus, insbesondere dessen Gehirn, im Mutterleib programmiert wird. Dieses Konzept heißt „fetal programming“ und hat in den letzten Jahren in der Öffentlichkeit für Aufsehen gesorgt. Das zugrunde liegende Prinzip hat Günter Dörner, ein mittlerweile emeritierter Professor, allerdings bereits in den 70er Jahren formuliert. Er ging davon aus, dass vor allem unphysiologische Konzentrationen von Hormonen in so genannten kritischen Entwicklungsphasen zu einer lebenslangen Fehlprogrammierung fundamentaler Regelsysteme führen können. Im Fall einer Bestätigung dieser Theorie gäbe es Möglichkeiten, bereits während der Schwangerschaft Primärprävention zu betreiben.

Diabetes und Adipositas: Vorbeugung schon im Mutterleib möglich?

Konkret lässt sich eine fetale „Programmierung“ am Beispiel Diabetes mellitus und Adipositas erklären. Diabetes und Adipositas gehören zu den entscheidenden Zivilisationskrankheiten, die die Lebensdauer und die Leistungsfähigkeit gravierend beeinträchtigen. Mittlerweile gibt es laut Deutscher Diabetes-Gesellschaft in Deutschland sieben bis acht Prozent Diabetiker. Die Adipositas trifft nahezu jede sechste Person und jede zweite wird als übergewichtig eingestuft. Die Kosten des Diabetes mellitus und der Adipositas liegen auf ähnlich hohem Niveau wie für Krebserkrankungen. 20 bis 30 Prozent der erwachsenen Bevölkerung sind mittlerweile von einem Symptomkomplex betroffen, nämlich

dem metabolischen Syndrom X: Das heißt, die Adipositas geht mit einer gestörten Glucosetoleranz, Typ-2-Diabetes, erhöhtem Blutdruck und Arteriosklerose einher.

Zu leichte und zu schwere Neugeborene haben ein erhöhtes Risiko

Genau für diese Befundkombination scheinen fetale Entwicklungsstörungen eine Disposition zu bewirken: Sowohl ein vermindertes als auch ein erhöhtes Geburtsgewicht (Makrosomie) sind offenbar Indikatoren, Prädiktoren oder gar pathophysiologische Cofaktoren einer dauerhaft erhöhten Adipositas- und Typ-2-Diabetes-Disposition. Das heißt, das Geburtsgewicht hat vermutlich eine Bedeutung für das spätere Typ-2-Diabetes-Risiko.

Dabei handelt es sich um eine U-förmige Verteilung, bei der untergewichtige und übergewichtige Neugeborene ein erhöhtes Risiko im späteren Leben haben, an Typ-2-Diabetes zu erkranken beziehungsweise übergewichtig zu werden. Wie lässt sich das erklären? Ein wichtiges Beispiel hierfür ist der Schwangerschafts- oder Gestationsdiabetes, eine Krankheit, die zu einem erhöhten Geburtsgewicht führt. Sie trifft mittlerweile etwa jede zehnte Schwangere und verläuft in der Regel unbemerkt, weil nicht danach gescreent wird und der Diabetes

Tabelle 1: Frequencies of overweight and obesity using the symmetry index in infants of mothers with gestational diabetes (IGDM) and those born to mothers with long-term insulin-dependent diabetes (IDM) 1–4 y of age as compared to 5–9 y of age.

		IGDM (n)	IDM (n)
Overweight	1 – 4 y of age	30.9% (13/42)	23.2% (29/125)
	5 – 9 y of age	26.6% (4/15)	35.5% (11/31)
Obesity	1 – 4 y of age	9.5% (4/42)	11.2% (14/125)
	5 – 9 y of age	13.3% (2/15)	25.8% (8/31)
<i>n</i> = number of cases; * <i>p</i> < 0.05 vs 1 – 4 y of age; chi-square-test			

daher in der Regel unbehandelt bleibt. Gestationsdiabetes führt über die mütterliche Glucoseerhöhung zu einer Insulinerhöhung des Feten. Insulin ist ein Hormon, das die Fettgewebsproliferation, also die Adipogenität, stark stimuliert. Ein erhöhtes Geburtsgewicht, die neonatale Makrosomie, ist deshalb charakteristisch für Neugeborene diabetischer Mütter. Interessant ist: Diese Kinder sind auch im späteren Leben ausgeprägt häufiger adipös und entwickeln häufiger Diabetes als Kinder nicht diabetischer Mütter.

Welche Ursachen könnten dem zugrunde liegen?

- Zum einen zeigen epidemiologische Studien, dass es eine starke Häufung von Diabetesfällen auf der mütterlichen Seite von Diabetikern gibt. Dies ist ein Indiz dafür, dass eine erhöhte Diabetesdisposition über eine maternofetale Transmission, also von der Mutter auf den Feten im Rahmen einer nicht genetischen Übertragung, zustande kommen kann – möglicherweise über mehrere Generationen.
- Zum zweiten konnte man bei Nachkommen von Kindern diabetischer Mütter eine basale Insulinerhöhung, eine gestörte Insulinsekretion, eine gestörte Glukosetoleranz und eine Häufung von Übergewicht und Adipositas beobachten. Das gilt sowohl für Kinder von Müttern mit einem Gestationsdiabetes als auch für Kinder von Müttern, die einen schweren Typ-1-Diabetes während der Schwangerschaft hatten. Diese Störungen traten also unabhängig vom Typ des mütterlichen Diabetes auf, bemerkenswerterweise aber in enger Korrelation zu dem perinatalen Insulinspiegel und dem relativen Körpergewicht, sprich Übergewicht bei der Geburt.

Fehlprogrammierung durch erhöhte Insulinspiegel der Feten

Welche konkreten Kausalmechanismen liegen einer solchen Fehlprogrammierung zugrunde? Vermutlich spielen Hormone dabei eine Hauptrolle. Im Falle eines späteren Diabetes- und Adipositasrisikos kommt vermutlich den erhöhten Insulinspiegeln infolge mütterlich erhöhter Glucosespiegel eine fehlprogrammierende Bedeutung zu. Anders ausgedrückt: Die zu hohen Insulinspiegel „erlernt“ der Fet quasi als normal, und wird somit für sein gesamtes Leben in Richtung einer zu hohen Insulinproduktion vorprogrammiert. Das hat Folgen: Die Hyperinsulinämie ist ein wichtiger Faktor für die Ausprägung von Adipositas, einem erhöhten Herzkreislaufrisiko, gestörter Glukosetoleranz und Typ-2-Diabetes.

Führen also die erhöhten fetalen Insulinspiegel als Folge eines mütterlichen Gestationsdiabetes oder einer postnatalen Überernährung tatsächlich zu einer Fehlprogrammierung insbesondere des Gehirns des Feten?

Diese Hypothese wurde an verschiedenen Tier-Experimentalmodellen untersucht. Wir wollten wissen, ob das Insulin tatsächlich eine Rolle spielt und verändert ist. Dass dies der Fall ist, zeigen Untersuchungen an Tieren, die keinerlei genetische Veranlagung für Diabetes und Adipositas in sich trugen. Das galt sowohl für die Kontrollgruppen als auch für die Versuchstiere, nämlich Nachkommen experimentell gestationsdiabetischer Mütter (pharmakologisch induziert).

Tabelle 2: Neonatal parameters in infants of gestational diabetic mothers (IGDM) as compared to infants of long-term insulin-dependent mothers (IDM)

	IGDM	(n)	IDM	(n)
Birth weight (g)	3500.8 ± 50.8	(117)	3443.5 ± 45.5	(200)
Birth length (cm)	51.5 ± 0.22	(117)	50.9 ± 0.22	(200)
Symmetry index (SI)	1.05 ± 0.01	(117)	1.05 ± 0.01	(200)
Small-for-gestational-age (SGA)	5.1%	(6/117)	8.5%	(17/200)
Appropriate-for-gestational-age (AGA)	67.5%	(79/117)	65.0%	(130/200)
Large-for-gestational-age (LGA)	27.3%	(32/117)	26.5%	(53/200)
Plasma insulin (µIU/ml)**	40.3 ± 5.47	(60)	78.1 ± 5.95	(85)
Interscapular skinfold (mm)*	7.08 ± 0.31	(38)	8.10 ± 0.31	(59)
Overweight (SI> 1.1)	29.0%	(34/117)	31.0%	(62/200)
Obesity (SI> 1.2)*	7.7%	(9/117)	16.0%	(32/200)

Values are expressed as means ± s. e. m.; n = number of cases; IGDM vs IDM.
* p<0.05; ** p<0.001; unpaired t-test

Das Ergebnis: Eine Insulinerhöhung, wie sie charakteristisch für das Kind einer diabetischen Mutter ist, findet sich auch beim Feten und Neugeborenen einer diabetischen Rattenmutter.

Voraussetzung für die Verifizierung der Hypothese, dass diese zu hohen Insulinspiegel das Gehirn fehl programmieren, ist die Präsenz dieser erhöhten Insulinspiegel auch im Gehirn. Auch dies ist der Fall:

- Die periphere Insulinerhöhung im Blut neugeborener Ratten geht mit ausgeprägt erhöhten Insulinspiegeln im Zwischenhirn einher – genauer gesagt im Hypothalamus, also dem Gebiet des Gehirns, das den Stoffwechsel und die Nahrungsaufnahme entscheidend reguliert.

Im Verlauf des weiteren Lebens entwickeln diese Tiere eine gestörte Glucosetoleranz, eine Hyperphagie, das heißt, sie fressen mehr, werden übergewichtig, haben gestörte Lipidwerte, Cholesterin- und Triglyceridwerte, einen erhöhten Blutdruck und sie haben das typische Symptom der dauerhaft erhöhten Insulinspiegel.

Das bedeutet:

- Die zu hohen Insulinspiegel während der Fetal- und Neonatalentwicklung sind quasi „erlernt“ worden und bleiben lebenslang präsent. Mit der Folge, dass die Tiere eine gestörte Glucosetoleranz also eine diabetogene Situation entwickeln. Besonders prekär ist dies bei den weiblichen Tieren. Sie entwickeln in ihrer Trächtigkeit nach Anpaarung mit normalen Männchen wieder einen Gestationsdiabetes. Die Konsequenz: Auch deren Nachkommen bekommen wieder auf nicht genetischem Weg den entsprechenden perinatalen Hyperinsulinismus mit allen Konsequenzen. Dieses Phänomen lässt sich bis in die dritte und vierte Generation weiter verfolgen. Das heißt:
- Ohne genetische Veranlagung wird über mehrere Generationen eine erhöhte Gefährdung für Diabetes und Adipositas von der Mutter auf das Kind übertragen.

Verkleinertes Regelzentrum im Hypothalamus

Was sind die grundlegenden Mechanismen, die diese Veranlagung bewirken? Das Gehirn, vor allem der Hypothalamus, spielt eine wichtige Rolle für die Regulation des Stoffwechsels, die Insulinfreisetzung aus der Bauchspeicheldrüse, die Regulation der Nahrungsaufnahme und des Körpergewichtes. Dabei gibt es unter anderem zwei Kernbereiche im Hypothalamus, die von Bedeutung sind: der Nucleus ventromedialis hypothalami und die Area lateralis hypothalami. Um den Einfluss erhöhter Insulinspiegel auf das Langzeitoutcome solcher Tiere zu untersuchen, haben wir ein Versuchsmodell entwickelt, bei dem wir zwei bis drei Tage direkt in den Hypothalamus neugeborener Ratten Insulin verabreicht haben. Das waren ganz normale Ratten, die nur im Hypothalamus hohen Insulinspiegeln ausgesetzt waren. Das Ergebnis: Im Alter von vier Monaten sind die derart behandelten Tiere ausgeprägt übergewichtig, sie haben eine ausgeprägte basale Hyperinsulinämie und eine ausgeprägte gestörte Glucosetoleranz. All dies unter ganz normalen Haltungsbedingungen, einer ganz normalen Standardnahrung. Das heißt, es handelt sich um eine perinatal erworbene Diabetes- und Adipositasveranlagung, ohne genetische Prädisposition.

Schaut man sich nun die bereits angesprochenen zentralnervösen Regelzentren im Erwachsenenalter an, zeigt sich, dass der Nucleus ventromedialis hypoplastisch, also verkleinert ist. Dies scheint während der fetalen und neonatalen Entwicklungsperiode durch die zu hohen Insulinspiegel zustande zu kommen und lebenslang erhalten zu bleiben. Konkret heißt das: Ein Regelzentrum, das das Gefühl der Sättigung vermittelt und die Insulinsekretion hemmt, ist lebenslang verkleinert. Dagegen ist die Region, die das Gefühl des Hungers vermittelt und die Insulinsekretion an der Bauchspeicheldrüse stimuliert, offenbar durch die perinatale Manipulation nicht verändert.

Fazit: Wir haben es vermutlich mit einem erworbenen Ungleichgewicht zwischen zwei wesentlichen Regulatoren von Nahrungsaufnahme und Insulinsekretion zu tun, bei der es zu einem Überwiegen der Region kommt, die das Gefühl des Hungers, die Stimulation der Nahrungsaufnahme und der Insulinsekretion vermittelt. Das könnte ein Grund für das Übergewicht und die Diabetesveranlagung dieser Nachkommen diabetischer Mütter und auch frühpostnatal überernährter Tiere sein.

Frühe postnatale Überernährung

Welche Folgen hat es für das spätere Leben der Tiere, wenn man neugeborene Ratten während der Säuglingsphase einer Unterernährung oder Überernährung aussetzt? Frühpostnatal überernährte Tiere werden rasch fett und sie bleiben fett. Die im neugeborenen Alter unterernährten Tiere werden nicht übergewichtig, sondern bleiben eher schlank. Dies ist mit entsprechenden funktionellen Veränderungen verknüpft: Entscheidend sind scheinbar wiederum die Insulinspiegel: Bei den fetten, früh-postnatal überernährten Tieren sind sie erhöht; ebenso haben sie einen erhöhten Blutdruck. Bei den früh-postnatal unterernährten und normalernährten Tieren gab es keinen Unterschied.

Warum aber haben dann Kinder mit einem zu niedrigen Geburtsgewicht ebenfalls ein Risiko, fehlprogrammiert zu werden? Vermutlich, weil sie wegen ihres niedrigen Geburtsgewichtes früh-postnatal überfüttert („gemästet“) werden. Hinsichtlich möglicher Ursachen ist interessant, dass es ein zweites Regelsystem gibt, welches über das Leptin funktioniert, ein Hormon, das im Fettgewebe gebildet wird. Insulin und ebenso Leptin wirken normalerweise entscheidend als Signale auf das Gehirn, um das Körpergewicht, die Menge des Fettes, den Ernährungs- und Stoffwechselzustand zu melden.

Damit werden im Gehirn Reaktionen in Gang gesetzt, die regulativ auf die Nahrungsaufnahme und den Stoffwechsel einwirken. Sie tun dies insbesondere, indem sie im Hypothalamus bestimmte Neuropeptide in ihrer Aktivität beeinflussen.

Zwei entscheidende Neuropeptide sind das Neuropeptid Y und das Galanin. Hohe Spiegel an Galanin regen die Fettaufnahme an, Neuropeptid Y stimuliert vor allem die Zuckeraufnahme.

Sowohl ansteigende Insulin- als auch Leptinspiegel hemmen normalerweise diese Neurohormone und damit die Nahrungsaufnahme und den Anstieg des Körpergewichtes im Sinne eines normalen kybernetischen Regelkreises. Früh-postnatal überernährte Tiere haben extrem hohe Leptinspiegel, weil sie fett sind, und ebenso deutlich erhöhte Insulinspiegel. Man müsste also annehmen, dass Neuropeptide wie Galanin und Neuropeptid Y, die im Gehirn die Nahrungsaufnahme und Körpergewichtszunahme vermitteln, gehemmt sind.

Das Gegenteil ist aber der Fall. Schon im frühen Kindesalter als auch dauerhaft im späteren Leben sind die Spiegel dieser Hormone im Zwischenhirn erhöht – als Ausdruck für eine erhöhte Aktivität solcher Neuropeptide, die die Nahrungsaufnahme, in dem Fall die von Fett und Zucker, stimulieren. Diese Beobachtung ist ein weiteres Indiz dafür, dass das Gehirn dieser Tiere darauf programmiert ist, zu viel zu essen, zu viel Insulinproduktion zu stimulieren und damit Adipositas und Diabetes zu fördern.

Primärprävention ist durch die Behandlung des Schwangerschaftsdiabetes möglich

Es gibt also offenbar Krankheitsveranlagungen, die lebenslang bestehen bleiben und nicht genetisch bedingt sind, sondern im Mutterleib aufgrund gestörter intrauteriner Bedingungen vom Feten quasi „erlernt“ (erworben) werden und damit zu einer lebenslangen Krankheitsdisposition der betroffenen Kinder führen können. Solche Störungen der „Umwelt“ im Mutterleib können vermutlich insbesondere über Störungen der Hormonkonzentrationen während kritischer Entwicklungsphasen vermittelt werden und so zu einer dauerhaften Fehlentwicklung, dem so genannten „fetal programming“ führen. Beispielsweise kann auf diese Weise ein mütterlicher Schwangerschaftsdiabetes über die resultierende Insulinerhöhung des Feten zu Übergewicht und lebenslanger Diabetesdisposition beim Kind führen.

Das Entscheidende ist: Wenn dem so ist – und die Datenlage spricht dafür – besteht hier die Möglichkeit, Primärprävention zu betreiben. Mittlerweile gehen wir in Deutschland von einer Häufigkeit von 10 Prozent Gestationsdiabetes aus, das heißt, jedes zehnte Neugeborene kommt möglicherweise mit einer im Mutterleib erworbenen Diabetes- und Adipositas-Disposition zur Welt, weil der Gestationsdiabetes nicht gescreent und nicht behandelt wird.

Konsequenz kann deshalb nur sein, ein generelles Screening für Glucosetoleranzstörungen in die Mutterschaftsrichtlinien aufzunehmen, um entsprechend diätetisch oder anderweitig therapeutisch und somit für die Kinder prophylaktisch tätig zu werden.

Fazit

Aus unseren experimentellen Befunden als auch aus klinischen und epidemiologischen Daten lässt sich schlussfolgern, dass sowohl ein Schwangerschaftsdiabetes als auch eine frühe postnatale Überernährung über die Induktion zu hoher Insulinspiegel während kritischer Entwicklungsphasen dazu führen können, dass es zu einer nicht primär genetischen, sondern während der fetalen Entwicklung erworbenen und dann lebenslang bestehenden Adipositas- und Diabetes-Disposition kommt. Über diesen Mechanismus lässt sich auch eine über mehrere Generationen stattfindende Übertragung dieser erworbenen Störung erklären, nämlich wenn die davon betroffenen weiblichen Nachkommen wieder selbst schwanger werden. Es könnte also zu einer Übertragung einer Adipositas- und Diabetesveranlagung kommen, ohne dass eine genetische Veranlagung dafür vorhanden ist. Dies impliziert insgesamt eine Chance zur Primärprävention, die es zu nutzen gilt.

Prof. Dr. Rolf Schulte-Hermann

Institut für Krebsforschung
Universität Wien

Kalorische Restriktion und Karzinogenese

Krebserkrankungen sind die zweithäufigste Todesursache in unserer Gesellschaft; sie sind meist eine Alterserkrankung und infolgedessen nimmt mit zunehmender Lebenserwartung auch die Häufigkeit von Krebserkrankungen zu. Wenn man diese Altershäufigkeit herausrechnet, lässt sich keine gravierende Zunahme der Gesamtzahl an Krebserkrankungen in den letzten Jahrzehnten feststellen. Allerdings ändert sich die Häufigkeit einzelner Krebserkrankungen: Einem starken Rückgang beim Magenkrebs stehen Zunahmen bei Darm-, Brust-, Bronchial- und Prostatakrebs gegenüber.

Krebs: Stecken die Ursachen in den Genen oder sind sie umweltbedingt?

Man hat sich seit langem Gedanken gemacht, ob Krebs eine genetisch bedingte Erkrankung ist oder ob sie durch Umweltfaktoren verursacht wird. Im Prinzip ist die Antwort: „Sowohl als auch“.

Es gibt zweifellos eine genetische Disposition. Wie die molekularbiologische Forschung festgestellt hat, gibt es einige Krebserkrankungen, für die eine hohe genetische Disposition besteht, so dass bei den Trägern bestimmter Erbmerkmale mit großer Wahrscheinlichkeit eine Krebserkrankung auftritt. Dies ist aber nur bei einem geringen Prozentsatz der Krebsfälle der Fall.

In der überwiegenden Mehrzahl der Krebserkrankungen erbt man eine bestimmte Disposition, eine mehr oder weniger ausgeprägte Empfindlichkeit gegenüber Umweltfaktoren. Umweltfaktoren sind nach Schätzungen aus den 60er Jahren für 60 bis 90 Prozent unserer Krebserkrankungen verantwortlich, in neueren Studien werden auch 80 – 90 Prozent genannt.

Welche Umweltfaktoren sind das? Es gibt eine epidemiologische Zusammenstellung aus den 80er Jahren, die immer wieder bestätigt worden ist. Diese Studie wurde im Auftrag des amerikanischen Kongresses von Doll und Peto durchgeführt. Aufgabe war festzustellen, welche Krebsursachen von außen auf den Menschen einwirken und wie groß der Prozentsatz der vermeidbaren Krebsursachen ist.

Die wichtigsten Ergebnisse sind: Tabak ist ein wesentlicher Risikofaktor; circa 30 Prozent aller Krebserkrankungen werden auf Tabakkonsum zurückgeführt. Die Ernährung wird ebenfalls für etwa 30 Prozent der Krebserkrankungen verantwortlich gemacht. Wobei man darauf aufmerksam machen muss, dass ein sehr großer Unsicherheitsbereich bei den Schätzwerten besteht. Die Autoren der Studie schrieben, dass sie 10 – 70 Prozent für einen wahrscheinlichen Rahmen halten. Übrigens spielen Lebensmittelzusätze laut dieser Zusammenstellung kaum eine Rolle: Ihr Anteil an den Krebsursachen liegt bei unter einem Prozent.

Überernährung – ein Risiko für die Krebsentstehung

Die Antwort auf die Frage, welche Bestandteile der Ernährung Krebserkrankungen verursachen, ist komplex. Einige ernährungsassoziierte Krebsursachen sind

- Lebensmittelverunreinigungen, insbesondere solche, die in verdorbenen Lebensmitteln auftreten und in bestimmten tropischen und subtropischen Regionen der Welt vorkommen. Dazu zählen bestimmte Mykotoxine; das Mykotoxin Aflatoxin B1 ist zum Beispiel für Leberkrebs verantwortlich.
- Auch ein Überschuss an Eiweiß spielt eine Rolle.
- Ein Mangel an Ballaststoffen, Vitaminen und Spurenelementen und viele andere Faktoren führen zu einem erhöhten Krebsrisiko.

Es ist bisher nicht möglich, die Bedeutung all dieser Faktoren auseinander zu dividieren – sowohl epidemiologisch als auch experimentell in Tierversuchen.

- Gesichert ist die große Bedeutung von kalorischer Überernährung als Risikofaktor für die Krebsentstehung. Es gibt Korrelationen zwischen der Häufigkeit der Todesfälle an Brustkrebs und dem Fettverzehr in verschiedenen Ländern. Solche Assoziationen sind aber schwache Argumente für einen kausalen Zusammenhang. Etwas stärker ist die Beweisführung, wenn man sich Adipositas-Studien ansieht, etwa eine Studie von Garfinkel von 1979, die an 57.000 Amerikanern durchgeführt wurde. Sie hat eine Korrelation zwischen Adipositas und verschiedenen Krebserkrankungen gezeigt. Krebs des Endometriums tritt fünfmal häufiger auf, wenn das Übergewicht 40 Prozent beträgt. Krebs der Galle war 3,6 mal häufiger. Diese Korrelation zwischen Ernährung und Krebs gilt nicht für alle Organe: Für die Lunge wurde eine solche Korrelation nicht gefunden, auch nicht für die Bauchspeicheldrüse.

Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien

Solche epidemiologischen Untersuchungen sind aufwendig und mit verschiedenen Unsicherheiten behaftet. Man ist deshalb früh zu Tierexperimenten übergegangen. Die ältesten, die heute noch beachtet werden, stammen aus den 40er Jahren von Tannenbaum: Sie zeigten, dass die Häufigkeit von Brustkrebs bei Ratten im Alter von 18 Monaten in Abhängigkeit von der Kalorienzufuhr zunimmt. Das heißt: Eine adipöse Ratte hat ein höheres Risiko für Brustkrebs als eine normalgewichtige. Auch bei der Auslösung von Krebs durch chemische Substanzen, zum Beispiel in Abgasen und geräuchertem Fleisch, ist die Krebsinduktion abhängig davon, wieviel Kalorien die Tiere täglich aufgenommen haben. Diese Studien sind vielfach wiederholt worden; ihre Ergebnisse gelten als bewiesen.

In einer anderen Studie wurde auch das Alter berücksichtigt. Mäuse wurden entweder ad libitum gefüttert oder man gab ihnen nur 80 Prozent dessen, was die ad libitum ernährten Tiere bekamen. Das Ergebnis: Die Lebenserwartung der eingeschränkt gefütterten Tiere war wesentlich größer, und die Tumorraten waren drastisch verringert.

Generell scheint es für Tiere und Mensch **nicht** vorteilhaft zu sein, so viel zu essen, wie sie bekommen können. Das illustriert eine Untersuchung an Spinnen: Wenn sie acht Fliegen pro Woche fressen können, ist die Lebenserwartung sehr kurz, wenn sie fünf Fliegen pro Woche fressen, ist sie schon höher, und nur drei oder eine Fliege pro Woche verlängert die Lebenserwartung der Spinnen deutlich.

Programmierter Zelltod – ein biologisch wichtiges Phänomen

Die Krebsentwicklung ist ein Prozess, der durch Mutationen und selektives Wachstum der mutierten Zellen erfolgt. Krebserkrankungen entstehen niemals in nur einem Schritt durch Umwandlung der gesunden Zelle zur malignen Zelle. Zwischenstufen sind präneoplastische Zellpopulationen, gutartige Tumoren, Adenome usw. Viele Jahre war es ein Paradigma, dass der zugrunde liegende Mechanismus bei der Krebsentstehung darin besteht, dass Zellen sich zu häufig teilen, also eine zu hohe Proliferationsrate haben und dieser Prozess unumkehrbar ist, wenn er einmal in Gang gesetzt wurde.

Wir haben vor längerer Zeit begonnen, uns bei der Untersuchung dieser Tumorstadien mit dem Phänomen des Zelltodes zu beschäftigen. Der programmierte Zelltod oder die Apoptose ist ein biologisch wichtiges Phänomen, das zum Beispiel dazu führt, dass etwa in der Entwicklung der Kaulquappe zum Frosch der Schwanz eingeschmolzen wird oder dass „Schwimmhäute“ zwischen den Fingern, die der Mensch in einer frühen Embryonalphase besitzt, abgebaut werden. Auch sind alle Menschen in der frühen Entwicklung bisexuell angelegt, bis das eine oder das andere Geschlechtsorgan weitgehend durch Apoptose zurückgebildet wird.

Die Apoptose spielt auch in der Krebsentwicklung eine große Rolle. Wir haben herausgefunden, dass der Zelltod gerade bei diesen Vorstadien vielfach die erhöhte Zellvermehrungsrate teilweise ausbalanciert. Letztlich muss die Krebsentwicklung definiert werden als eine Folge der Störung des Gleichgewichts von Zellvermehrung und Zelltod. Gewissermaßen gibt es bei der Krebsentwicklung einen Geburtenüberschuss in einer Zellpopulation.

Die Apoptose ist ein regulierter Prozess, der letztlich unter der Kontrolle der wachstumsregulierenden hormonalen Faktoren steht. Wenn es gelingt, die Apoptoserate zu erhöhen, können die Tumorstadien wieder rückgängig gemacht werden. Zumindest Vorstadien können in Versuchstieren durch bloße Einschränkung der Diät wieder zurückgebildet werden. Das bedeutet jedoch nicht, dass Nahrungsrestriktion zur Reversion einer **manifesten** Krebserkrankung führt.

Wir haben Tumorstadien im Rattenmodell untersucht und die DNS-Synthese und die Apoptoserate bestimmt. Es hat sich gezeigt, dass mit zunehmender Malignität dieser Zellen die DNS-Syntheserate und auch die Apoptoserate zunehmen. Normalerweise gibt es einen Überschuss an neu gebildeten Zellen, so dass der Tumor wächst, sich entwickelt und ins maligne Stadium übergeht. Auch am Menschen konnte beobachtet werden, dass Leberzellkarzinome, aber auch andere Tumore, eine hohe Apoptoserate haben, die oft höher ist als im umliegenden Gewebe. Die Konsequenz aus diesen Untersuchungen ist für uns, dass Tumorzellen nicht ihre Fähigkeit verlieren, durch programmierten Zelltod abzusterben. Im Gegenteil: Sie haben vielfach eine erhöhte „Sterberate“, aber natürlich auch eine erhöhte „Geburtenrate“. Im Tumor steigt also der Zellumsatz. Die Frage ist: Lässt sich das gestörte Gleichgewicht zu einem Überschuss von Zelltod verschieben?

Verschiebung des Gleichgewichtes „Zellvermehrung – Zelltod“

Man kann heute davon ausgehen, dass Umweltfaktoren im weitesten Sinne zwei unterschiedliche Eingriffsarten in diese mehrstufige Krebsentwicklung haben.

- Zum einen lösen Substanzen oder Strahlen Mutationen in wachstumsregulierenden Genen aus. In Lebensmitteln sind eine ganze Reihe genotoxischer Stoffe enthalten, in manchen Ländern zum Beispiel das Aflatoxin.
- Zum anderen fördern bestimmte Faktoren das Nettowachstum, das heißt, die Wachstumsbalance zwischen Zellproliferation und Zelltod wird beeinflusst. Dabei spielen vermutlich die Überernährung, Hormone und viele andere Faktoren eine Rolle, die man als Tumorpromotoren bezeichnet.

Letztlich bestimmen Wechselwirkungen von Umwelteinflüssen und Genen die Geschwindigkeit der Krebsentstehung und damit die Wahrscheinlichkeit, dass sich die Erkrankung während der Lebenszeit eines Menschen manifestiert.

Wir haben bei Untersuchungen über die Wachstumsgeschwindigkeit solcher präneoplastischen Zellklone in der Leber der Ratte gesehen, dass bestimmte Tumorpromotoren die Apoptoserate hemmen konnten. Dabei haben wir wachstumsfördernde Substanzen – Arzneimittel und Umweltschadstoffe – verwendet, die in der Leber die Zellvermehrung beschleunigen und die Apoptoserate hemmen.

Interessant ist: Auch Nahrung war als Inhibitor der Apoptose wirksam – in diesem Fall ließ man alle Tiere über Nacht hungern und am nächsten Tag musste eine Gruppe weiter hungern, die andere Gruppe wurde wieder gefüttert. Bei den gefütterten Ratten war die Apoptoserate drastisch reduziert. Dabei kam es nur auf den Kaloriengehalt an – die Apoptoserate konnte durch jede Nahrungskomponente, seien es Kohlenhydrate, Fett oder Eiweiß, gesenkt werden. Kalorienzufuhr hemmt also die Apoptose in der Leber. Diese Befunde haben wir auf die Entwicklung von Tumoren aus präneoplastischen Läsionen übertragen.

Tierexperiment: Schutz vor Krebs durch Kalorienbeschränkung

Um zu prüfen, welche Rolle die Futterrestriktion hat, haben wir Ratten verwendet, die erwachsen, aber noch nicht alt waren. Wir haben ihnen 90 Tage lang eine Futtermenge gegeben, die nur 60 Prozent des normalen „ad libitum“-Verzehres betrug. Es war eine reine Kalorienrestriktion: Die Tiere bekamen die gleichen Mengen an Vitaminen und Spurenelementen, die auch ad libitum gefütterte Ratten fraßen. Damit wollten wir ausschließen, dass ein Mangel an Mikronährstoffen die Ergebnisse verfälscht. Wir haben dann die DNS-Synthese als Maß für die Zellvermehrungsrate und die Apoptoserate in der normalen Leber und in präneoplastischen Zellgruppen in der Leber gemessen. Das Ergebnis: Bei normal gefütterten Ratten besteht ein Überschuss an Proliferation (Zellvermehrung) gegenüber der Apoptose. Durch die Futterrestriktion lässt sich dieses Übergewicht ins Gegenteil verkehren. Die Folge dessen war, dass die Zahl dieser präneoplastischen Zellherde in der Leber drastisch reduziert wurde: In den 90 Versuchstagen ist die Zahl der präneoplastischen Zellgruppen um 85 Prozent gesenkt worden.

Ob das aber wirklich bedeutet, dass bei diesen Ratten ein Schutz gegenüber Krebserkrankungen besteht, kann man noch nicht unmittelbar ableiten. Wir gaben daher den Tieren nach 90 Tagen Futterrestriktion wieder Futter ad libitum, also soviel sie wollten. Dazu gaben wir eine krebsfördernde Substanz. Die Folge: Die präneoplastischen Zellgruppen haben sich zwar wieder vermehrt, aber die Differenz zu den Präneoplasien bei den Tieren, die immer ad libitum gefüttert wurden, blieb kontinuierlich bestehen bis zum Alter von 900 Tagen. In diesem Alter haben wir die Zahl der Tumoren untersucht. Es hat sich gezeigt, dass die Tiere, die anfangs die 90-tägige Futterbeschränkung hatten, unter dem Einfluss dieser krebsfördernden Substanz nur halb so viele Tumoren entwickelt haben wie jene Tiere, die wir immer ad libitum gefüttert haben. Das heißt, bei Ratten hat eine 90-tägige Fastenperiode (Kalorienbeschränkung auf 60 Prozent) eine Schutzwirkung gegenüber der späteren Entstehung von Tumoren.

Überernährung fördert die Krebsentstehung auf verschiedene Weise

Es gibt mehrere Tierexperimente, die gezeigt haben, dass ähnliche Gesetzmäßigkeiten auch bei anderen Organismen bestehen. Ob sie auch beim Menschen gelten, ist nicht bekannt. Die Verschiebung des Gleichgewichts „Zellvermehrung – Zelltod“ in normalen Geweben und in Tumorstadien dürfte ein wichtiger Mechanismus sein, durch den eine Veränderung der Kalorienmenge die Krebsentstehung fördert oder hemmt.

Letztlich führt die optimierte Ernährung bzw. die Überernährung des Menschen dazu, dass das Tumorrisiko erhöht wird: Neben der Verschiebung des Gleichgewichtes „Zellvermehrung – Zelltod“ sind allerdings auch andere Mechanismen in Betracht zu ziehen.

- Eine überreichliche Ernährung erhöht den Metabolismus (Grundumsatz). Dies führt zu einer verstärkten Bildung von Sauerstoffradikalen in den Zellen, und diese wiederum zur vermehrten Entstehung von Mutationen.
- Gleichzeitig gibt es experimentelle Hinweise, dass die DNS-Reparatur-Mechanismen durch eine Überernährung gestört werden. Auch dies bedeutet erhöhte Mutationsraten und damit erhöhtes Krebsrisiko.
- Es gibt viele Hinweise, dass die Immunabwehr bei ad libitum ernährten Organismen geschwächt ist.
- Die Maximierung des Körperwachstums infolge der optimierten Ernährung gerade während der Entwicklung des Menschen, also in der fetalen und kindlichen Phase, verbessert die Bedingungen für die Tumorentwicklung (rascheres Wachstum von Tumor-Vorstadien).
- Die frühere Menarche, die als Folge des optimierten (maximierten) Körperwachstums eintritt, führt zu einer Erhöhung des Brustkrebsrisikos.

Damit wird deutlich, dass der Einfluss von Überernährung und von Nahrungsbeschränkung (Fasten) auf die Entwicklung von Krebserkrankungen äußerst komplex ist. Für die Aufklärung der Zusammenhänge benötigen wir alte und neue Instrumente: Die epidemiologische Forschung ist wichtig, aber oft zu unempfindlich, um die Teilursachen quantitativ herauszuarbeiten und zu bewerten. Wir brauchen daher tierexperimentelle Modelle. Zellkulturen sind allein nicht in der Lage, die komplexen Wechselwirkungen aufzuklären. Ohne Zweifel sind wesentliche Fortschritte von der zunehmenden Kenntnis über die Funktion unserer Gene zu erwarten.

Prof. Dr. Christian Barth

Deutsches Institut für Ernährungsforschung (DIFE)
Potsdam-Rehbrücke

Die altersbedingte Abnahme der Muskeln und ihre physiologischen Auswirkungen

Sarkopenie ist der nicht beabsichtigte und schleichende Vorgang des Verlustes an Muskelmasse. Die Beschäftigung mit diesem Thema bringt einen blinden Fleck der Medizin ans Tageslicht. Denn bei klinischen Untersuchungstechniken wird die einfache Frage nach der Zusammensetzung des Körpers nahezu nicht abgefragt – und das ist bereits seit gut hundert Jahren so. Dadurch ist die Anthropometrie von der Medizin stiefmütterlich behandelt worden. Nur die Pädiater haben sich ein wenig darum gekümmert. Deshalb ist ein Phänomen, das sehr wichtig für die Biologie des Menschen ist, nicht berücksichtigt worden: Die Tatsache, dass mit dem Alter das Muskelkompartiment abnimmt und gleichzeitig der Fettgehalt des Körpers zunimmt. Überraschenderweise findet man nicht viele gute Arbeiten zu diesem Phänomen, schon gar nicht in den Lehrbüchern.

Fett statt Muskeln

Ein Beispiel: Bei einer kernmagnetischen Resonanzaufnahme des Querschnitts eines Oberschenkels von einem 48-jährigen und einem 70-jährigen Mann sieht man, wie sich das Verhältnis von Muskel- und Fettmasse zum Alter hin drastisch verändert: Muskel verschwindet und wird bei Minderung des Gesamtumfangs des Oberschenkels zu Lasten des Fettgewebes verschoben, und Fettgewebe wird als Marmorierung mehr in die Muskeln eingelagert.

Bevorzugt nimmt ein bestimmter Fasertyp im Muskel ab, die so genannten Typ-II-Fasern, die für die schnelle Kontraktion verantwortlich sind. Überraschenderweise sind sich Physiologen und Biochemiker nicht einig, woran das liegt. Wenn man neuere Übersichtsarbeiten darauf hin abklopft, diskutieren die Autoren mehr Faktoren, als dass sie sich der Ursachen sicher sind.

Die Ursachen der Sarkopenie

Zum Beispiel kann man zeigen, dass der Proteinsyntheseapparat der Muskelzelle mit zunehmendem Alter weniger effizient arbeitet. Man weiß aber nicht, woran das liegt. Natürlich sind endokrine Faktoren in der Diskussion. Einigkeit besteht darüber, dass die mit dem Alter abnehmende Aktivität des Wachstumshormons eine zentrale Rolle spielt. Diskutiert werden auch die abnehmenden Spiegel an Sexualhormonen sowie degenerative Erscheinungen im Rückenmark: Bestimmte Nervenzellen, die Motoneurone alpha, werden im Alter weniger. All diese Faktoren sind nur bedingt oder gar nicht durch unseren Lebensstil beeinflussbar.

Das ist anders bei der körperlichen Inaktivität. Sie spielt eindeutig eine große Rolle bei der Entwicklung der Sarkopenie und ist zum Glück beeinflussbar. Man weiß, dass Menschen, die ihr Leben lang trainieren und körperlich arbeiten, eine geringere Muskelabnahme und bessere Überlebenschancen haben.

Auch bei Frauen ist das Phänomen der Sarkopenie zu verzeichnen. Man kann davon ausgehen, dass über eine Zeitspanne vom 20sten bis 80sten Lebensjahr etwa 30 bis 40 Prozent der Muskelmasse abnimmt.

Sinkender Energieumsatz im Alter führt zur Zunahme der Fettmasse

Die Frage nach der Zunahme der Fettmasse im Muskel ist insofern wichtig, weil sie etwas mit dem metabolischen Syndrom zu tun hat. Hierzu existiert eine Untersuchung von amerikanischen Physiologen, die sich mit der altersabhängigen Abnahme des Ruhe-Nüchtern-Umsatzes beschäftigt hat. Der Ruhe-Nüchtern-Umsatz entspricht dem Umsatz unseres Energiestoffwechsels, der ungefähr so intensiv ist wie im Schlaf. Wir nennen das den Grundumsatz. Dieser Grundumsatz nimmt altersabhängig in einer ganz normalen Population ab. Eine Ursache dafür ist, dass die aktiv stoffwechselnde metabolisierende Zellmasse im Körper abnimmt, vor allem auch die Muskeln. Denn natürlich verbraucht eine Muskelzelle mehr Sauerstoff und setzt mehr Energie um als ein Fetttropfen in einer Fettzelle.

Der Energieumsatz dagegen ist der körperlichen Arbeit zuzuschreiben. Er nimmt mit dem Alter noch steiler ab als der Grundumsatz. Der Gesamtenergieumsatz summiert sich aus dem Grundumsatz und dem Energieumsatz. Das bedeutet, dass der Gesamtenergieumsatz im Lauf des Lebens abnimmt.

Da aber das Hunger-Sättigungs-Empfinden nicht so eng an die Bedürfnisse des Energieumsatzes gekoppelt ist, kommt es im Lauf des Lebens zwingend zur Akkumulation von Fett im Körper. Das ist eine der wesentlichen Ursachen dafür, warum es neben der Abnahme der Muskelmasse zur Akkumulation von Fett im Körper kommt.

Insulinresistenz und die Folgen: Das Diabetesrisiko steigt

Die Akkumulation von Fett ist nicht nur ein kosmetisches Problem. Immer dann, wenn dieses Fett sich als zentrale Adipositas manifestiert, das heißt, sich besonders am Bauchraum sammelt, geht es mit der Entwicklung des metabolischen Syndroms einher. Eine der charakteristischen Erscheinungen des metabolischen Syndroms ist die Insulinresistenz. Darunter versteht man die Tatsache, dass die gesamten Gewebe des Körpers nicht mehr so auf Insulin antworten, wie sie es tun sollten. Anders ausgedrückt: Sie sind resistent gegen die Wirkung des Insulins. Und da Insulin eine sehr wichtige steuernde Funktion im Stoffwechsel hat, hat das auf lange Sicht erhebliche Konsequenzen.

Ein normal alternder Organismus unterscheidet sich stark in der Fähigkeit des Insulins die Gewebe so zu steuern, wie es das tun sollte. Das heißt, zum Beispiel den Glucoseeinstrom in die Muskelzelle zu fördern oder die Gluconeogenese zu bremsen. Die höheren Anforderungen an Insulin werden deshalb mit dem steigenden Alter von der Beta-Zelle nicht beantwortet. Das äußert sich in der Form, dass gesunde 70-Jährige nach einer Glucosebelastung signifikant höhere Blutglucosespiegel haben als Jüngere – ein Ausdruck der Insulinresistenz und die Ursache dafür, dass das Risiko mit dem Alter permanent steigt, einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln. Ein Grund für die Insulinresistenz dürfte auch die Abnahme der Gesamtmuskelmasse sein, die ja mit vielen Insulinrezeptoren ausgestattet ist. Dazu kommt, dass die Zunahme des Fettes besonders im Bauchraum zu verzeichnen ist.

Die Entwicklung einer Insulinresistenz ist beeinflussbar, indem man das Missverhältnis von Fett zu Muskel durch körperliche Arbeit wieder in Richtung Muskel verschiebt. Dazu kommt noch, dass vor allem bei Frauen die Mineralisation des knöchernen Skelettes altersabhängig abnimmt. Auch das hat mit der Abnahme der Muskelmasse etwas zu tun: Wenn man die Mineralisation des Knochens bei Rechtshändern an der rechten Hand misst, ist sie höher als an der linken Hand. Durch

Ausdauertraining kann man die Mineralisation des Skelettes vergrößern, das heißt, sie ist belastungsabhängig. Die Sarkopenie ist also ein Faktor, der zu einer Abnahme des Mineralgehaltes des Knochens führt.

Wenn wir zu den gesundheitlichen Folgen der Sarkopenie kommen, müssen wir zunächst die Stoffwechsellparameter betrachten. Altersabhängig gibt es eine Insulinresistenz, die sicher durch die Abnahme der Muskelmasse mit verursacht wird. Im höheren Alter führt das zu einem steigenden Risiko, einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln. Im mittleren Alter manifestiert sich das mehr als metabolisches Syndrom. Aufbauend auf der Insulinresistenz folgt die Trias von Bluthochdruck, erhöhten LDL-Cholesterolspiegeln und Diabetes. Alle drei Faktoren sind unabhängige Schienen, die die Gefäße schädigen und die Atherosklerose fördern.

Sarkopenie schränkt die Bewegungsfähigkeit ein: Die Gefahr zu stürzen wächst

Unabhängig davon muss man die Mobilität, also die Fähigkeit, sich zu bewegen, berücksichtigen: Wegen der Sarkopenie nimmt die Kraft und die Ausdauer der Muskulatur ab und führt zu einer wachsenden Immobilität. Rosenberg hat das vorgezeichnet: Jeder Mensch hat die Tendenz, sich zu einem gewissen Grade körperlich zu betätigen. Wenn die maximale Fähigkeit, Sauerstoff zu verbrauchen, zu 80 Prozent erreicht wird, fühlen wir uns nicht mehr wohl und hören auf, uns zu bewegen. Es sei denn, man trainiert. Man kann zeigen, dass über 70-Jährige noch eine VO₂max – so nennt man diesen Sauerstoffverbrauch – von etwa 20 ml pro Minute und Kilogramm haben. Das entspricht etwa einem Energieumsatz, wenn man eine kleine Runde spazieren geht. Wenn dieser 70-Jährige zusätzlich eine Krankheit hat, etwa eine Bronchitis oder ähnliches, geht die VO₂max auf 16 ml zurück. 80 Prozent davon sind gerade noch ausreichend, damit er sich ebenerdig in seiner Wohnung bewegen kann.

So wächst also die Tendenz zur weiteren Immobilität ständig, und durch den Trainingsmangel wird die Sarkopenie weiter gefördert. Es ist ein Circulus viciosus: Weil Kraft und Ausdauer des Muskels immer weiter abnehmen, kommt es zusammen mit anderen Faktoren zu einer erhöhten Sturzgefährdung. Dazu kommt, dass die Osteopenie den Knochen anfälliger macht. Fazit: Die Frakturgefährdung wächst.

Gegensteuern durch Krafttraining

Zum Glück ist das kein Schicksal, dem man hilflos ausgeliefert ist. Es gibt viele Untersuchungen, die zeigen, dass auch bei 70-Jährigen eine Intervention möglich ist, die auf systematischem körperlichem Training beruht. Das zeigt eine Untersuchung an 300 nicht in Institutionen lebenden Senioren, die aber in ihrer Mobilität schon eingeschränkt waren. Sie hatten alle einen weiteren Risikofaktor für eine Sturzgefährdung, entweder weil sie ein Medikament bekommen haben oder anderweitig eingeschränkt waren. Ein altersgerechtes Trainingsprogramm konnte bei diesen Menschen das Risiko zu stürzen etwa um 30 Prozent vermindern. Die Programme finden dreimal pro Woche etwa eine halbe Stunde statt und bestehen aus Halteübungen, Koordinationsübungen und vor allem aus isometrischen Kraftübungen. Das heißt, es gibt einen Weg aus dem Teufelskreis: Die Muskelmasse, der Grundumsatz und die Mineralisation des knöchernen Skelettes sind beeinflussbar.

Prof. Dr. Hannes B. Stähelin
Geriatrische Universitätsklinik
Basel

Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeiten mit dem Alter und die Rolle der Ernährung für deren Erhalt

Wir alle möchten alt werden, aber nicht alt sein. Aus gutem Grund: Demenzkrankheiten kommen bei den über 85-Jährigen bis zu 36 Prozent vor, bei den über 90-Jährigen und älteren bis zu 50 Prozent. Rund zwei Drittel aller Demenzen gehen auf das Konto der Alzheimer Krankheit. Was können wir dagegen tun?

Unsere Lebensspanne steht unter einer genetischen und kulturellen Evolution. Bis zu einem Alter von etwa 50 Jahren bekommt der Mensch eine gewisse „Werksgarantie“ mit. Dann jedoch lassen die Fähigkeiten der genetischen Kontrollmöglichkeiten sukzessive nach und die Einflüsse der kulturellen Evolution – Bildung, sozioökonomischer Status, Ernährung – nehmen zu. Sie wirken sich vor allem im höheren Alter aus: Dann entwickeln sich chronische Krankheiten und der Bedarf an medizinischen Leistungen steigt. Baltes spricht von einer selektiven Optimierung und Kompensation. Genetisch haben wir uns im Lauf der Evolution etwa bis zum Alter von 50 Jahren optimiert. Menschen über 50 Jahre haben wenig zur genetischen Selektion beigetragen. Fazit: Es ist vor allem die kulturelle Selektion, die heute ein langes Leben garantiert.

Wie lässt sich der Alterungsprozess beeinflussen?

Wir können den Alterungsprozess verlangsamen, Risikofaktoren über Nahrungsmittel beeinflussen oder protektive Faktoren aufbauen, die erlauben, gewisse Schädigungen zu vermeiden. Und auch die Wirkung der Ernährung wird im Alter wichtiger. Ältere Menschen haben weniger Möglichkeiten zu kompensieren als jüngere Menschen. Eine zeitweise Mangelernährung ist zum Beispiel für einen älteren Menschen sehr viel schwieriger aufzufangen als für einen jüngeren.

Grundsätzlich ist es möglich, die Lebensspanne durch eine kalorische Restriktion bei genügender Versorgung mit Mikronährstoffen zu verlängern. Das wurde schon in den 30er Jahren an Nagetieren gezeigt. Man kann die Schnelligkeit modifizieren, mit der man altert.

Wie verändern sich die kognitiven Fähigkeiten im Alter?

Man unterscheidet die kristalline Intelligenz – dazu gehört das erlernte Wissen, die Sprachkenntnis, das Sprechen – und das fluide Wissen, das umfasst Problemlösungen und die Schnelligkeit im Denken.

Das Maximum beim fluiden Wissen liegt etwa zwischen 25 und 30 Jahren. Dann geht es mit dieser Komponente etwas bergab. Man kompensiert aber jahrelang durch akkumuliertes Wissen und erlernte Strategien. Dies haben wir in den letzten Jahren in der Basler Studie an Senioren verschiedener Altersklassen von 65 bis 95 Jahren untersucht. Nimmt man die 65-Jährigen als Durchschnittswert, kann man sagen: Die Reaktionszeit ist bei den 85-Jährigen deutlich langsamer als bei den 65-Jährigen. Zudem nimmt das Arbeitsgedächtnis ab. Das heißt, die 85-Jährigen brauchen für die gleiche Aufgabe länger als 65-Jährige und können nicht mehr so schnell komplexe Probleme lösen. Die Reaktion darauf ist: Die Menschen optimieren selektiv und reagieren mit Strategien, sie notieren sich Dinge etc. Noch ein Beispiel: Junge Personen können beim Gehen sehr gut etwas lesen oder schreiben. Ältere Personen haben damit Mühe, weil sie sich selektiv auf das Gehen konzentrieren und das optimieren. Anders ausgedrückt: Die Angst zu stürzen ist größer als das Bedürfnis, etwas zu lernen. Auf den Alltag übertragen bedeutet das: Ein Handy beim Autofahren zu bedienen wird umso gefährlicher, desto älter man wird.

Wie geht es mit dem Gedächtnis weiter? Auch das freie Erinnern – was habe ich gestern gegessen oder was ist vor drei Tagen passiert? – nimmt ab 65 linear ab. Mit zunehmendem Alter wird das Gedächtnis also schlechter. Am besten ist der Wortschatz konserviert. Er geht erst ab 75 zurück. Das ist ein Phänomen, das auch die Berliner Altersstudie bestätigt.

Nährstoffe beeinflussen mentale Funktionen

Man hat alte und junge Menschen in einem schweren Durstversuch über 20 Stunden dursten lassen. Als Trinken wieder erlaubt war, glichen die Jungen ihr Wasserdefizit sofort aus, während das bei den Alten viel länger dauerte und sie das Flüssigkeitsdefizit nicht vollständig ergänzten. Das heißt: Im Alter funktionieren bestimmte Kompensationsmechanismen nicht mehr.

Wie wirkt sich das aus? Nicht nur die Nahrung, sondern auch das Sehen und das Hören wirkt sich auf die Intelligenz aus. Man muss das in einem sehr komplexen Zusammenhang sehen. Doch können Nahrungsmittel die Gehirnfunktionen unmittelbar beeinflussen. Ein Beispiel: Wenn man viele Kohlenhydrate isst, wird die Insulinsekretion erhöht. Das führt zum Absinken vieler Aminosäuren im Blut, nur die Aminosäure Tryptophan bleibt relativ wenig beeinflusst. Dadurch gelangt mehr Tryptophan ins Gehirn und das führt zu einer Steigerung der Serotoninsekretion. Das heißt, Kohlenhydrate oder Süßes beruhigt. Das ist eine Volksweisheit, hinter der eine gewisse biochemische Empirie steckt. Dass das tatsächlich funktioniert, hat ein Versuch gezeigt: Depressive Personen wurden praktisch tryptophanfrei ernährt. Tatsächlich ist die Depression wieder ausgebrochen. Diejenigen, die mit Tryptophan ernährt wurden, sind depressionsfrei geblieben.

Man kann also über Nährstoffe die mentalen, kognitiven Funktionen beeinflussen: Alkohol, die Vitamine B1, B12 und Folsäure spielen eine Rolle, als toxische Substanzen Metalle wie Blei, Quecksilber, Aluminium und andere. Demenzpatienten hatten in einer Studie etwas mehr Quecksilber im Liquor als nicht demente Personen. Quecksilber ist in Zellkulturen neurotoxisch. Allerdings erklären diese

Zusammenhänge nicht ein ganzes Krankheitsgeschehen. Auch andere Prinzipien spielen eine Rolle, etwa Prionen, die man über die Nahrung zu sich nimmt: Sie können sogar zu einer Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit beim Menschen führen.

Langfristige Einnahme von Mikronährstoffen verzögert den Alternsprozess

Wenn man die Nährstoffzufuhr über die Ernährung selektiv optimieren will – das heißt, keine Gewichtszunahme, genügend Mikronährstoffe – sollte das lebenslänglich geschehen. Dann wirkt sich Ernährung verzögernd auf den Alternsprozess aus.

Dass Ernährung tatsächlich beim Auftreten von Hirnschlag und Herzinfarkt eine Rolle spielt, zeigt eine Untersuchung aus Holland, in der der Teekonsum untersucht wurde: Personen mit hohem Teekonsum erlitten deutlich weniger Hirnschläge und Herzinfarkte. Wir wissen heute, dass die Häufigkeit der Atherosklerose bis zu einem gewissen Grad mit dem geistigen Abbau im Alter korreliert. Das heißt, eine Prävention dieser Ereignisse führt auch zu einer besseren Erhaltung der Hirnfunktion. Das bedeutet, die Prävention der kardiovaskulären Krankheiten durch eine Blutdrucksenkung, durch eine Senkung der Blutfette oder über Antioxidantien führt dazu, dass weniger vaskulär bedingte Hirnleistungsstörungen im Alter auftreten. Etwas ähnliches hat man bei Personen festgestellt, die lange Zeit gut mit Vitamin C versorgt waren: Eine hohe Vitamin-C-Zufuhr schützt gegen kognitiven Abbau und zerebrovaskuläre Erkrankungen. Wir haben das in Basel untersucht und festgestellt, dass diejenigen, die einen normalen Blutspiegel an Vitamin C und Karotin hatten, ein sehr viel niedrigeres Risiko hatten, an Herz-Kreislaufkrankheiten oder Hirnschlag zu sterben als die 20 Prozent mit den niedrigsten Werten.

Zwischen Mikronährstoffen und zerebrovaskulären Ereignissen besteht also ein Zusammenhang. Oxidativer Stress ist nicht krankheitsspezifisch: Er scheint bei der Alzheimer und Parkinson Krankheit das Geschehen auszulösen und zu verstärken.

Doch auch Gesunde profitieren von einer guten Versorgung mit Mikronährstoffen: Natürlich hängt die Gedächtnisleistung von der Schulbildung ab. Aber unabhängig davon haben Menschen mit einem hohen Karotinspiegel im Blut deutlich bessere Gedächtnisleistungen als diejenigen mit einem niedrigen Karotinspiegel. Wenn wir das in zwei Altersklassen aufteilen – bis 75 Jahre und darüber – zeigt sich derselbe Zusammenhang. In der europäischen Senecastudie beobachtete man aber auch neben dem Karotinspiegel eine positive Korrelation mit Vitamin E, Folsäure und Vitamin B12 mit den kognitiven Leistungen.

Supplemente – ja oder nein?

Die große Frage ist: Bringen Supplemente etwas? Ja, aber sie müssen über lange Zeit genommen werden, das zeigt die Hawaii-Studie. Wer mit 75 anfängt, zum Beispiel 300 mg Vitamin E und 500 mg Vitamin C zu essen, hat vielleicht eine minimale Wirkung. Das Entscheidende ist, lebenslang selektiv zu optimieren und nicht erst spät etwas zu unternehmen. Denn wenn man davon ausgeht, dass ein Krankheitsprozess vielleicht mit 75 manifest wird, haben die Veränderungen ein Ausmaß erreicht, das durch ernährungstherapeutische Maßnahmen nicht mehr wesentlich verändert werden kann. Man muss früher anfangen, und diese bioaktiven Nahrungsinhaltsstoffe langfristig einnehmen. Damit kann man die Risiken für vaskuläre Krankheiten und oxidative Schäden senken.

Tabelle I: Vitamins: average estimated body store source and relation to age-associated disorders

Vitamin	Deficiency	Source	Potential problem in geriatric patient
Vitamin A (retinol)	Night vision impairment (1–2 years)	Animal products Plants	Threshold for toxic levels lower
Vitamin D (calciferol)	Osteomalacia Osteoporosis (c. 1 month)	Skin Diary products Fish	Decreased endocrine production contributes to osteoporosis and secondary hyperparathyroidism
Vitamin E (α-tocopherol)	Neurological deficiencies (c. 1 month)	Plants	Increased risk of atherosclerosis and cancer in subjects with low supply
Vitamin K (phytomenadione, menaquinone)	Coagulation disorder Osteoporosis (c. 1 month)	Green vegetables Cheese, Eggs Liver	Deficiencies observed in malnutrition and antibiotic treatment Subclinical deficiency may contribute to osteoporosis
Vitamin B ₁ (thiamine)	Wernicke-Korsakow encephalopathy Heart failure (c. 1 week)	Cereals Vegetables Meat	Persons with malnutrition and alcoholism at high risk
Vitamin B ₂ (riboflavin)	Pellegra, Anaemia (c. 1 month)	Milk Cereals, Liver	Skin alterations?
Vitamin B ₆ (pyridoxine)	Anaemia Protein metabolism (c. 1 month)	Cereals Meat Liver	Dermatitis around orifice Anaemia Hyper-homocysteinaemia
Folic acid	Anaemia Teratogenicity (c. 3 month)	Vegetables Liver	Hyper-homocysteinaemia Cancer Increased risk of atherosclerosis
Vitamin B ₁₂ (cyanocobalamin)	Anaemia Neuropathy	Liver, Meat, Eggs Dairy products	Neuropathy, Atherosclerosis Hyper-homocysteinaemia
Vitamin C (ascorbic acid)	Scurvy, Cataract Impaired immune function and tissue repair (c. 1 month)	Fruit Vegetables	Malnutrition increases risk for infection, cancer, atherosclerosis, cognitive disorder
Biotin	Ataxia, Dermatitis (1 week)	Microbes in gut Eggs, Liver	?
Niacin	Pellagra, Dermatitis Anaemia (c. 1 month)	Meat	Malnutrition increases risk
Pantothenic acid	Neuropathy, abdominal pain Burning feet (c. 1 week)	Dairy products Liver	Malnutrition increases risk
Carotenoids β-Carotene Provitamin A	(not established)	Green, yellow, red fruit and vegetables	Low levels of carotenoids associated with atherosclerosis, cancer, poor cognition Correlation independent of provitamin A function

Dr. Christoph Rott

Deutsches Zentrum für Altersforschung (DZFA)
Heidelberg

Einfluss des Lebensstils auf die Erhaltung körperlicher und geistiger Kompetenzen

In der „Zeit“ vom 6. Juli 2000 war zu lesen: „Andere Trends sind kurzlebig, der zum Altern ist fundamental“. Ich verstehe darunter folgendes: Die Lebenserwartung hat sich im letzten Jahrhundert in Deutschland für Männer um 29,6 Jahre, für Frauen um 32,2 Jahre erhöht.

Dabei sind zwei grundsätzlich unterschiedliche Entwicklungen zu beobachten: In der ersten Hälfte des Jahrhunderts ist die Lebenserwartung vor allem durch den Rückgang der Säuglings- und Kindersterblichkeit gestiegen. Das heißt, im Alter hat sich relativ wenig getan – 80-Jährige lebten zu Beginn des 20sten Jahrhunderts genau so lange wie gegen Mitte des 20sten Jahrhunderts. Seit etwa 1970, exakt seit 1971 für Frauen und 1973 für Männer, ist etwas zu beobachten, was vielen noch nicht bewusst ist: Ein Rückgang der Sterblichkeit im hohen Alter. Das führt dazu, dass wir eine Lebensphase „Alter“ haben, die realistisch gesehen von 60 bis 100 dauert, also vier Jahrzehnte.

Gute Chancen, gesund alt zu werden

Was bedeutet älter werden heute im Vergleich zu früher? Mit früher ist nicht nur historisch weit zurückliegend gemeint, sondern zum Beispiel im Vergleich zu 1950, also relativ kurzfristig. Viele Forscher haben übereinstimmend festgestellt, dass wir heute die besten Möglichkeiten haben, gesund und zufrieden ein hohes Alter zu erreichen. Außerdem sind die körperlichen, geistigen, sozialen und materiellen Ressourcen viel größer als früher. Andererseits gibt es auch eine schlechte Nachricht: Im sehr hohen Alter wird die funktionale und geistige Gesundheit zunehmend gefährdet und damit ist die selbständige Lebensführung in diesem Alter bedroht.

Die Aussage: „Die Ressourcen sind immer besser geworden und wir haben heute bessere Chancen“ zeigen an Kohortenstudien Unterschiede in der Intelligenz. Zum Beispiel die Seattle-Längsschnitt-Studie: Die nach 1903 geborenen Kohorten haben steigende Intelligenzwerte und es ist nicht zu erwarten, dass sie ein Niveau erreichen. Das heißt, wir werden immer klüger. Die Seattle-Längsschnitt-Studie belegt, dass viele geistige Fähigkeiten bis zum 75sten Lebensjahr im wesentlichen intakt bleiben. Mit Beginn des siebten Lebensjahrzehntes treten geringe Einbußen auf, und starke Verschlechterungen sind erst ab einem Alter von 80 Jahren zu beobachten. Erlittene Einbußen können aber durch Training ausgeglichen werden – das ist entscheidend.

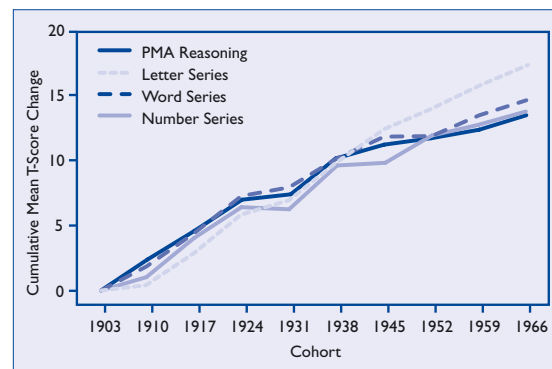


Abbildung 1: Kohortenunterschiede in der Intelligenz

Diese Studie zeichnet sich durch ein großes Trainingsprogramm aus, und die Personen wurden über einen sehr langen Zeitraum beobachtet. Die Studie begann 1956 als Doktorarbeit von Herrn Scheie, der auch im Kuratorium unseres Zentrums ist. Sie läuft jetzt seit 44 Jahren. Ein Ergebnis ist: Die Studie hat Personen untersucht, die über einen Zeitraum von 14 Jahren tatsächlich eine Einbuße ihrer kognitiven Leistungen erlitten hatten. Man kannte also deren kognitiven Leistungswerte vor 14 Jahren und hat sie einem Training unterzogen. Im großen und ganzen können die meisten Personen wieder auf ein Niveau zurückgeführt werden, das dem Ausgangsniveau vor 14 Jahren entsprach.

Intelligenzerhaltende Faktoren

Aufgrund dieser langen Beobachtung wurden sechs intelligenzerhaltende Faktoren ausfindig gemacht.

1. Das Fehlen von kardiovaskulären und anderen chronischen Erkrankungen. Das heißt: Herz-Kreislauf-Erkrankungen vermindern die kognitive Leistungsfähigkeit. Durch den Lebensstil sind diese Geschehnisse beeinflussbar.
2. Angenehme Umweltbedingungen bei hohem sozialen Status.
3. Das Leben in einer komplexen und intellektuell anregenden Umwelt, die einen auch kognitiv fordert. Es hat sich gezeigt, dass Personen positiv profitieren, wenn sie natürlich gegebene Anforderungen bewältigen müssen.
4. Der Persönlichkeitsstil „Flexibilität im mittleren Erwachsenenalter“: Man muss relativ früh anfangen, möglichst flexibel auf das Alter zu reagieren. In der Studie sind Rigiditätsmaße erhoben worden, das heißt, nach welch starren Regeln Menschen ihr Leben gestalten. Rigide Personen haben eine schlechtere Prognose. Wenn man die Rigidität aufgibt und flexibler wird, wirkt sich das positiv auf die Intelligenz im Alter aus.
5. Entscheidend scheint auch ein hohes geistiges Niveau des Partners zu sein. Man profitiert von einem Partner, der intelligent ist und einen stimuliert, anregt und fordert.
6. Die Aufrechterhaltung einer hohen Wahrnehmungsgeschwindigkeit, will heißen, die grundlegenden Informationsverarbeitungsprozesse müssen auch stattfinden können. Der erste Schritt ist die Wahrnehmung der Umwelt und das möglichst schnell und präzise.

Die verschiedenen Alternsstile: Von glücklich und gesund bis belastet

Daten aus der interdisziplinären Längsschnittstudie des Erwachsenenalters (ILSE) zeigen fünf verschiedene Alternsstile 60-Jähriger. An der Studie nahmen 1000 repräsentativ ausgewählte Personen aus dem Raum Heidelberg und Leipzig teil. Sie wurden erstmals 1983/84 im Alter von 40 Jahren untersucht, die andere Gruppe im Alter von über 60. Die Ergebnisse zeigen ein gutes Bild der Lebenssituation der 60-Jährigen in Deutschland.

Der erste Stil bezeichnet das gesunde, glückliche Altern: 12 Prozent der Teilnehmer fallen in diese Gruppe; sie zeichnen sich durch sehr große Zufriedenheit aus, erleben hohe Kompetenz in sozialer Integration, haben großes Vertrauen in die Gestaltbarkeit der Gegenwart, erfreuen sich sehr guter Gesundheit und haben eine sehr geringe soziale Belastung. Diese Gruppe hat einfach Glück, da gelingt alles.

Der zweite Stil heißt gesundes, kompetentes Altern: 31 Prozent der Teilnehmer werden so bezeichnet. Sie haben ein hohes Maß an Zufriedenheit, ein sehr hohes Kompetenzerleben, hohes Vertrauen in die Gestaltbarkeit von Gegenwart und Zukunft bei guter Gesundheit und geringer sozialer Belastung.

Der dritte Stil ist das kompensatorische Altern: 25 Prozent der Teilnehmer fallen in diesen Alternsstil. Er ist geprägt durch große Zufriedenheit, das ausgeprägte Erleben von sozialer Integration, Vertrauen in die Gestaltbarkeit von Gegenwart und Zukunft bei durchschnittlicher gesundheitlicher und sozialer Belastung. Die Zufriedenheit überwiegt noch.

Der vierte Stil bezeichnet das hinnehmende Altern: 20 Prozent der Teilnehmer können hier eingruppiert werden. Sie sind zwar auch zufrieden, erleben Kompetenz und soziale Integration, sie unterscheiden sich aber in ihrem Kontrollgefühl, haben geringes Vertrauen in die Gestaltbarkeit der Gegenwart und Zukunft bei mittlerer gesundheitlicher und sozialer Belastung.

Der fünfte Stil trifft 12 Prozent der Teilnehmer: Das physische und belastete Altern: Gekennzeichnet ist es durch geringe Zufriedenheit, Erleben von Fremdbestimmung und Begrenztheit des Lebensraumes bei sehr starker gesundheitlicher und sozialer Belastung.

Bedeutet älter werden mehr Jahre des Siechtums?

Zum einen haben die ILSE-Ergebnisse gezeigt, dass es zwei Drittel der 60-Jährigen gelingt, gut zu altern. Das sind die ersten drei Stile, etwa 60 Prozent. Ich würde das höhere Erwachsenenalter als eine Lebensphase mit wenig Einschränkungen und neuen Freiheiten bezeichnen. Auch bei Personen über 85 Jahren geht es bergauf – was bergab geht, ist die Sterblichkeit. Daten der Sterblichkeit aus Japan, England, Schweden, Frankreich, Wales und den USA zeigen ein weltweites Phänomen: Seit etwa 1950 sterben die 80 Jahre alt gewordenen langsamer. Die Frage ist: Bedeutet das längere Leben mehr Jahre ausschließlich in Gesundheit oder nehmen die Jahre des Siechtums und der Pflegebedürftigkeit zu?

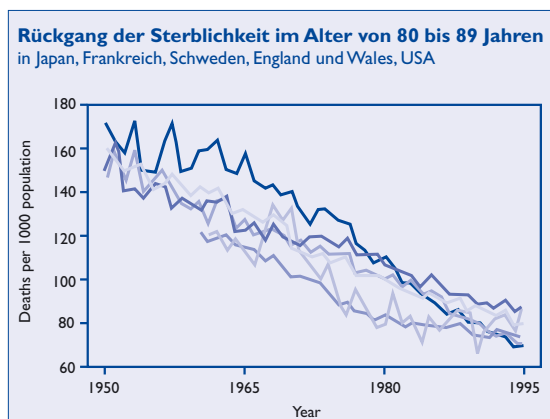


Abbildung 2: Der Übergang zum sehr hohen Alter

Die Berliner Altersstudie, an der 560 Personen von 70 bis 103 Jahre teilgenommen haben, untersuchte: Was machen 70-bis 84-Jährige, was machen 85-Jährige und Ältere? Sport treiben 43,8 Prozent der „Jüngeren“, das heißt körperliche Aktivität wie Spazierengehen, aber nur etwa 12 Prozent der 85-Jährigen. Ins Restaurant gehen zwei Drittel der „Jüngeren“, und 44 Prozent der Älteren. Auch Tanzen,

Ausflüge, Reisen, Spiele machen, Engagement, politische Aktivitäten – all dies geht zurück bei den Älteren.

Jenseits von 85 werden Aktivitäten eingeschränkt, freiwillig oder erzwungenermaßen. Das führt zu der Frage: Welche Hilfen brauchen die 70- bis 84-Jährigen? Und welche die Älteren? Bei den 70- bis 84-Jährigen brauchen etwa 23 Prozent Hilfe beim Einkaufen, bei den 85-Jährigen sind das schon 70 Prozent. Ein Transportmittel benutzen 20 Prozent bei den Jüngeren, drei Viertel bei den Älteren. Baden, duschen und alles, was mit Mobilität zu tun hat, ist stark eingeschränkt. Mangelnde Blasenkontrolle haben 22,5 der Jüngeren, 42,2 Prozent der Älteren.

Die Berliner Altersstudie versuchte auch, Alternsstile ausfindig zu machen. Eine Arbeit von Frau Smith und Frau Baltes fand insgesamt sechs Alternsstile, die als günstig bezeichnet werden können. Zu den Top-Leuten, die körperlich und geistig fit sind und mitten im Leben stehen, gehören 5,5 Prozent der Studienteilnehmer. Von diesen 5,5 Prozent sind allerdings 93 Prozent in der jüngeren und nur sieben Prozent in der höheren Altersgruppe. Sozial eingebunden, geistig fit, hoher sozialer Status, Gelingen des Alterns, die 85-Jährigen kommen damit zurecht und fühlen sich nicht unzufrieden. Extreme kognitive und sensorische Defizite sind auf das hohe Alter beschränkt, auch einsam oder depressiv sind nur sieben Prozent, vor allem die im hohen Alter.

Rüstige 100-Jährige

Zur Zeit gibt es etwa 6500 100-Jährige in Deutschland, das ist eine eigene Schätzung. Frau Lehr sagt, das ist zu wenig. Sie sind so unterschiedlich wie keine andere Gruppe. Die Variabilität im Alter setzt sich fort auch in der Gruppe der 100-Jährigen. Franke hat diese Gruppe aufgeteilt in die Gruppen der Rüstigen, der Kränkelnden und der Siechen. Rüstig sind ein Viertel bis ein Drittel, kränkelnd sind 50 Prozent und siech sind etwa 20 Prozent, das heißt diese Menschen sind körperlich und geistig auf dem Nullpunkt.

Wir haben in Heidelberg mit der Heidelberger 100-Jährigen Studie begonnen, abgekürzt Hd 100 und haben alle 100-Jährigen untersucht, die genau 100 Jahre sind, aber noch nicht 101. Ein erstes Ergebnis ist: 60 Prozent müssen nach einem Screening-Test als dementiell erkrankt bezeichnet werden. Es gibt keine überzeugenden Erkenntnisse, warum diese Personen 100 Jahre alt geworden sind.

Es gibt eine 100-Jährigen Studie in den USA, die Georgia-Studie. Dafür wurden die besten 100-Jährigen genommen, die man finden konnte, das sind ungefähr die oberen 20 Prozent von allen 100-Jährigen, die gelebt haben. Einige Ergebnisse sind: Viele sind in einem guten Allgemeinzustand, jeder siebte hat keine Krankheit, 23 Prozent nehmen keine Medikamente, 15 Prozent äußern keine körperlichen Beschwerden. Im allgemeinen sind sie mit ihrer Lebenssituation zufrieden. Sie zeichnen sich durch eine robuste Persönlichkeit und effektive Reaktionsweise aus. Trotzdem ist bei diesen Top 20 Prozent der 100-Jährigen eine Zunahme an depressiven Symptomen zu verzeichnen, nach diesen Screeninginstrumenten müssen 25 Prozent als klinisch relevant bezeichnet werden. Sie haben aber keine klinische Diagnose. Vermutlich korrelieren Erschöpfung und das Ausbleiben von positiver Stimmung mit der depressiven Problematik negativ. Das heißt, je mehr positive Erlebnisse ich habe, desto weniger werde ich depressiv, nicht nur momentan, sondern auch weiter zurückliegend.

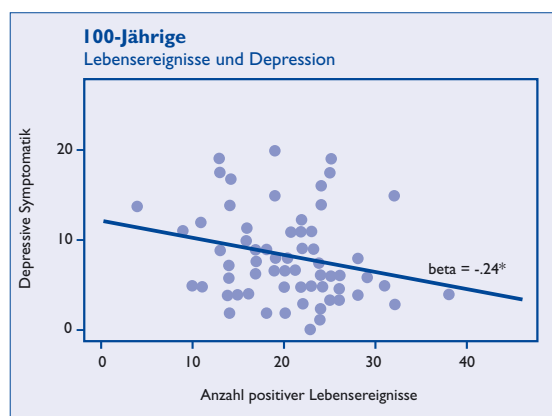


Abbildung 3: Lebensereignisse und Depression

Das Fazit für das sehr hohe Alter ist demnach: Bedrohte Kompetenzen, doch ist es weiterhin möglich, die Autonomie zu behalten. Es gelingt etwa einem Viertel, in einem sehr hohen Alter, auch noch mit 100, Autonomie und Zufriedenheit zu erhalten. Im Prinzip ist das möglich. Das ist der am schnellsten wachsende Teil der Bevölkerung.

Lässt sich Langlebigkeit voraussagen?

Welche Faktoren sind ausschlaggebend, warum manche Menschen früher und manche später sterben? Man wird das nicht auf einen Faktor zurückführen können.

Was sind Agency und Communion? Agency sind eher männliche Eigenschaften, Selbstbezogenheit. Communion das Bedürfnis nach Gemeinschaft bei gleichzeitigem Zurückstellen der eigenen Person. Es gibt auch übersteigerte Formen, die ausschließlich auf sich bezogen oder nur für die anderen da sind. Eine Entwicklungsaufgabe besteht darin, nach der Berufstätigkeit und der Familienphase für beide Geschlechter die Aspekte des anderen Geschlechtes in die andere Persönlichkeit zu integrieren. Das haben wir als androgyne Kompetenz bezeichnet. Das sagt Langlebigkeit voraus.

Bei den Männern gibt es eine erfolglose Balance zwischen Agency und Communion in der Familie, also aggressive Durchsetzung bei gleichzeitigem Bedürfnis nach mehr Nähe. Das verkürzt das Leben der Männer. Manche erreichen auch eine Balance zwischen Abhängigkeit und eigener Selbständigkeit, sie werden in der Familie gebraucht, das verlängert das Leben der Männer.

Bei den Frauen sind zwei Dinge entscheidend. Das Verhaftetsein in der Familie, das ausschließliche Dasein für den Partner, die Kinder und Enkel und soziale Aktivitäten, Besuche machen und empfangen, und das Bestreben, den sozialen Kreis auszuweiten, der eigentlich als übertriebene Communion bezeichnet werden muss, ist der höchste Prädiktor.

Prof. Dr. Karl-Heinz Krause

Biology of Ageing Laboratory – Department of Geriatrics
University of Geneva

Biochemische Prozesse des Alterns und Möglichkeiten, sie zu steuern

Ageing ist ein universelles Phänomen, das nicht nur die belebte, sondern auch die unbelebte Materie betrifft. Will man über Altern nachdenken, muss man deshalb zuerst in die Biophysik eintauchen, bevor man zur Biochemie übergeht.

Um den elementaren Prozess des Alterns zu verstehen, kann man auf das zweite Grundgesetz der Thermodynamik zurückgreifen: Es besagt, dass die Entropie, also die Unordnung, das Chaos in einem System, bei jedem spontanen Prozess ansteigen wird. Mit der Zeit geht jede Struktur langsam oder schnell von einem Zustand der hohen Ordnung in einen Zustand von weniger Ordnung über. Das trifft auch auf die Struktur unseres Körpers zu. Die Entropie kann jedoch in einem Equilibrium-Prozess unverändert bleiben. Das heißt, wenn man in einen Prozess Energie hineinsteckt, kann man den Entropieverlust aufhalten.

Sauerstoffspezies greifen die Zelle an

Sauerstoff, die Quelle allen Lebens, ist gleichzeitig die Quelle der Zerstörung und des Alterns, sowohl in der unbelebten als auch in der belebten Materie. Eine wichtige Rolle spielen die reaktiven Sauerstoffspezies, sehr aggressive Verbindungen. Sie kommen zum Beispiel in der UV-Strahlung vor, außerhalb der Haut spielen sie jedoch keine große Rolle. Es gibt aber auch andere Systeme. Ganz wichtig sind Mitochondrien: Gleichzeitig wenn die ATP-Synthese von Sauerstoff stattfindet, treten bestimmte Fehler im Metabolismus auf, die reaktive Sauerstoffspezies produzieren. In diesen Fällen ist die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies eigentlich ein Nebenprodukt des Metabolismus. Es gibt aber auch Enzyme, deren Aufgabe es ist, Superoxid zu produzieren. Das ist wichtig, wenn man über eine Therapie mit Antioxidantien nachdenkt – dies ist nämlich nicht ganz unkompliziert.

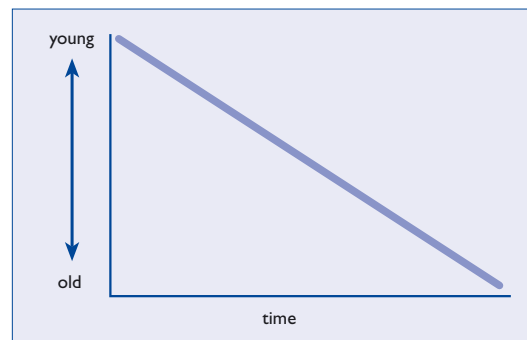


Abbildung 1: Ageing: a time-dependent decrease in ordered structure (= increase in entropy)

Reaktive Sauerstoffspezies können die Zelle in vielerlei Art und Weise schädigen. Sie können die Zellmembran, die Lipide, die Proteine und Kohlenhydrate in der Zellmembran verändern. Sie können mitochondriale DNS-Mutationen verursachen – das ist besonders wichtig, weil die Mitochondrien keine Reparaturmechanismen wie die Chromosomen haben. Aber auch die Chromosomen können mutiert werden. Zudem spielen die Sauerstoffspezies bei der Verkürzung der Telomere eine Rolle, aber auch bei der Aggregation von extrazellulären Proteinen – Amyloid ist zum Beispiel im Zusammenhang mit der Alzheimer-Krankheit bekannt. Das bedeutet, dass eine relativ einfache Gruppe von Substanzen ganz unterschiedliche Schäden anrichten kann.

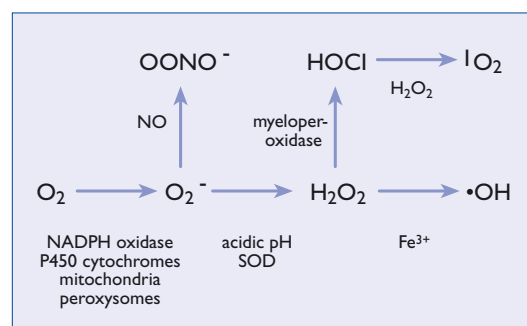


Abbildung 2: Reactive oxygen species (ROS)

Neue, effiziente Antioxidantien verlängern die Lebensspanne eines Wurmes

Wenn das der Fall ist, warum gelang es bisher nie sehr überzeugend, mit Antioxidantien eine Lebensverlängerung zu erwirken? Eines der Hauptprobleme ist, dass wir derzeit keine perfekten, nicht einmal gute Antioxidantien zur Verfügung haben. Vitamin C oder E sind sehr grenzwertig und haben in einfachen Modellsystemen wie bei dem Wurm *C. elegans* niemals einen Effekt gezeigt.

Jetzt wurden allerdings völlig neue Substanzen entwickelt. Sie sind nicht nur normale Antioxidantien, sondern Doppelenzyme, die also zwei enzymatische Funktionen haben: Sie degradieren Superoxid zu Peroxid und degradieren dieses Peroxid sofort zu Wasserstoff und Sauerstoff. Sie sind also hocheffizient.

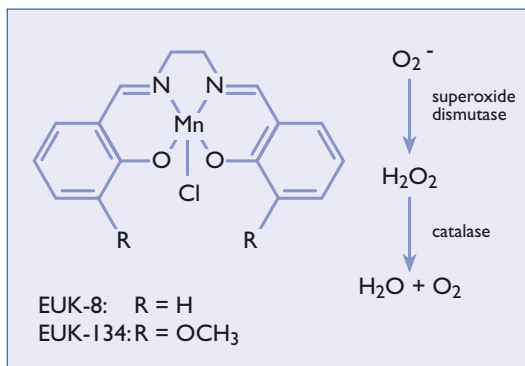


Abbildung 3: Superoxide Dismutases / Catalase Mimetics

Ihre Antioxidantienaktivität kann man etwa 100 mal stärker einschätzen als die von Vitamin C oder E. Interessant ist, dass es mit diesen Substanzen zum ersten Mal möglich ist, in dem einfachen Modellsystem *C. elegans* das Leben zu verlängern. Konkret heißt das: Die Lebensspanne des Wurmes verlängert sich um etwa 40 Prozent.

Es stimmt also: Antioxidantien können unter gewissen Umständen das Leben verlängern. Von Lebensspanne nach Belieben kann aber selbst bei einem einfachen Wurm nicht die Rede sein, aber doch von einer signifikanten Verlängerung der Lebenszeit.

Warum produziert der Mensch selbst reaktive Sauerstoffspezies?

Es stellt sich die Frage: Kann man extrapolieren, dass das auch beim Menschen funktioniert? Es ist sehr schwierig vorherzusagen, was beim Menschen passiert. Die Substanzen wurden bisher bei gewissen akuten Erkrankungen wie beim Schlaganfall getestet. Die kurzfristige Gabe unter Krankheitsbedingungen, bei denen viel Sauerstoffspezies produziert werden, ist wahrscheinlich sinnvoll. Aber ob es klug ist, sie lange Zeit zu geben, weiß man nicht. Man muss schließlich bedenken, dass sie auch antiapoptotisch wirken und Krebs verursachen könnten.

Wir arbeiten in unserem Institut über Superoxidproduzierende Enzyme. Davon gibt es zurzeit zumindest vier und nimmt man die noch nicht genau sequenzierten dazu, sind es insgesamt sieben. Das sind menschliche Enzyme, die mit Absicht Superoxid produzieren. Im Kolon gibt es zum Beispiel ein solches Enzym – es verhindert dort wahrscheinlich, dass Bakterien die Kolonmukosa infizieren. In den Phagozyten kommt die klassische NAD-Peroxidase vor – sie ist wichtig für die Abwehr bakterieller Infektionen. Dann gibt es eine Peroxidase, die nur im fetalen Gewebe exprimiert ist. Wahrscheinlich spielt sie eine wichtige Rolle für die Entwicklung – vielleicht, weil sie in gewissen Geweben Apoptose verursacht, die für die Entwicklung des Fötus wichtig ist. Eine andere Peroxidase kommt nur in der Nierenrinde vor; sie spielt wahrscheinlich eine Rolle bei der Messung der Sauerstoffkonzentration und der Regulierung der Erythropoetinproduktion.

Fazit ist: Wenn unser Körper sich soviel Mühe gibt, Superoxidproduzierende Enzyme zu beschäftigen, ist es unwahrscheinlich, dass er noch gut funktioniert, wenn man ihm 100 Prozent Superoxid wegnimmt. Das heißt, die Therapie mit Antioxidantien wird irgendwann auf eine Grenze stoßen.

Qualitätskontrolle bei der Proteinfaltung – ein Schlüssel zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit?

Bei der Alzheimer-Krankheit passiert folgendes: Aus einem Protein, das sich in einer Membran der Nervenzellen befindet, wird ein kleines Fragment abgespalten. Dieses Fragment aggregiert und bildet senile Plaques, die typisch für die Alzheimer Erkrankung sind. Man findet sie aber auch im normalen Hirn. Das könnte bedeuten, dass die Alzheimer-Krankheit vielleicht ein beschleunigter Altersprozess des Gehirns und gar keine richtige Krankheit ist. Wir wissen nicht, ob diese senilen Plaques selbst toxisch sind oder ob sie uns nur sagen, was die Krankheit ist. Wichtig ist zu überlegen, wie man diese atypische, krankhafte Spaltung des Proteins (Amylo Precursor Protein) verhindern kann. Dafür gibt es ein Konzept – die Qualitätskontrolle der Proteinsynthese. Wenn Proteine gebildet werden, sind sie zunächst nicht korrekt gefaltet – sie sind dann völlig unnützlich und verursachen viel Schaden. Deshalb gibt es eine Menge anderer Proteine, deren Aufgabe es ist, Proteine korrekt zu falten.

Impfung gegen Alzheimer – bei Mäusen erfolgreich

Spielt eine gute oder schlechte Qualitätskontrolle vielleicht eine Rolle bei der Faltung des APP? In der Tat kann man zeigen, dass wenn diese Faltungsmechanismen nicht richtig funktionieren, deutlich mehr APP falsch gespalten wird, also auch mehr senile Plaques produziert werden. Es gibt Konzepte, wie man intervenieren könnte. Die Alzheimer-Krankheit ist nicht mit Mutationen verknüpft. Dabei muss etwas passieren, was bewirkt, dass die normale Qualitätskontrolle nicht mehr funktioniert. Wenn schon Plaques vorhanden sind – gibt es dann Hoffnung, noch zu helfen? Einer der großen Durchbrüche in der Alzheimer-Forschung in den letzten Jahren war die Entwicklung einer Impfung.

Das heißt: Man injizierte diese Proteinfragmente in Tiere und hoffte, dass sich Antikörper und T-Zellen, also Lymphozyten entwickeln, die die Amyloplaques wieder abbauen. Erstaunlich ist: Bei einer 12 Monate alten transgenen Maus, die APP exprimiert und amyloide Plaques hat, funktioniert das sehr gut. Lässt man die Maus ohne Impfung 18 Monate alt werden, verschlechtert sich die Krankheit. Bei einer Impfung im Alter von 12 Monaten dagegen reduzieren sich die Plaques. Wir haben noch keinen Beweis, dass das auch beim Menschen funktioniert. Aber wir haben bei diesen Mechanismen der Aufrechterhaltung und der Reparation immer mehr konkrete Beispiele, wie man intervenieren kann: Zum einen über Proteinfaltung und uns steht mit der Impfung eine Methode zur Verfügung, mit der man ganz gezielt geschädigte Proteine wieder entfernen kann. Die nächsten Jahre werden zeigen, ob man das wirklich beim Menschen anwenden kann.

Gibt es ein biologisches Alterungsprogramm?

Interessiert sich die Evolution für das Altern? Ist es interessant, dass man schneller stirbt? Gibt es ein Alterungsprogramm oder ist das der Biologie egal? Zu diesen Fragen gibt es zwei Meinungen: Die kleinere Gruppe von Alternsforschern denkt „Ja“, die Biologie interessiert sich für das Altern, weil der Tod von alternden Spezies der jungen Generation Platz macht. Die meisten Alternsforscher glauben aber nicht daran. Sie argumentieren, dass Altern in der Natur nicht vorkommt, weil Tiere bei Unfällen sterben oder aufgefressen werden, lange bevor sie eine Chance haben zu altern. Die Evolution interessiert sich für die Reproduktivphase, denn in dieser Zeit findet eine starke Selektion statt. Wenn aber die Reproduktivphase vorbei ist, ist der Biologie das Altern egal.

Ich glaube, dass beide Meinungsvertreter Recht haben. Wahrscheinlich interessiert sich die Biologie nicht so sehr fürs Altern, aber es gibt trotzdem Argumente, die dafür sprechen. Das zeigt ein Blick ins Tierreich: Dort gibt es drei völlig verschiedene Typen von Alterungsprozessen. Erstens die ganz schnelle Seneszenz oder Tod nach Paarung. Das heißt, eine Reihe von Tieren sterben Stunden bis Tage nach der Paarung durch gezielte biologische Programme. Das ist für mich der beste Beweis, dass die Evolution und die Natur sich unter gewissen Umständen für das Altern interessieren. Alle Wirbeltiere und Säugetiere fallen in den Bereich der graduellen Seneszenz. Aber es gibt auch Tiere mit einer ganz langsamen Seneszenz, dazu gehören Schildkröten, gewisse Krokodile und auch eine Reihe von Fischen. Die hören nie auf zu wachsen, bei ihnen hört die Fruchtbarkeit nie auf. Sie kommen nie in die Wechseljahre und haben sehr wenig klassische Alterserscheinungen. Irgendwann sterben sie aus irgendwelchen Gründen, selbst wenn sie nicht altern. Also ist die Evolution nicht ganz gleichgültig dem Altern gegenüber. Trotzdem glaube ich, dass der Dualismus zwischen Schädigung und Reparatur der Hauptmechanismus ist, aber wir können die Evolutionsthese nicht ganz verwerfen.

Wachstumshormone – kein Jungbrunnen für den Menschen

Wie könnte ein Ageing-Programm aussehen? Viel Interesse findet die Frage: Gibt es „Jugendhormone“, die man spritzen kann? Das ist ein altes Konzept: Als Papst Innozenz der II. vor 400 Jahren im Sterben lag, rieten ihm seine Ärzte, er müsse das Blut junger Leute bekommen. Drei junge Leute sind an dem Aderlass gestorben und Papst Innozenz starb auch drei bis vier Tage später. Das Konzept ging also nicht auf.

In der Tat gibt es Hinweise darauf, dass sich die Hormonspiegel mit dem Alter stark ändern. Wachstumshormone, IGF 1, Sexhormone und Melatonin sinken im Alter stark, andere Hormone wie Insulin steigen an. Das beste Beispiel, wie man mit Hormonen Altersprävention betreiben kann, ist wahrscheinlich die Senkung der Insulinspiegel durch Diät und eine vernünftige Beratung. Aber ist es nützlich, die sinkenden Hormone zu ersetzen? Können diese Hormone zum Jungbrunnen, zum Jugendhormon werden?

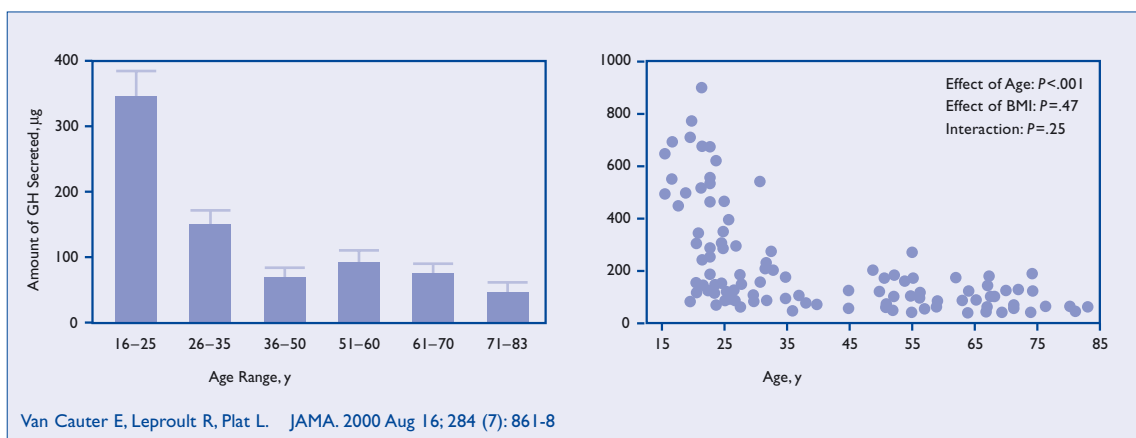


Abbildung 4: Growth hormone secretion as a function of age

Zum Beispiel das Wachstumshormon. Es ist sehr beeindruckend, wie es im Alter sinkt. Doch an der biologischen Hypothese, dass es eine gute Korrelation mit dem Abstieg des Wachstumshormons und der Seneszenz gibt, habe ich die größten Zweifel. Aspekte für eine Substitution eines Wachstumshormons wären Ähnlichkeiten von Altern und Hypophysentumoren, die mit einem Defizit an Wachstumshormon einhergehen. Wenn man bei diesen Patienten das Wachstumshormon ersetzt, geht es denen wieder viel besser. Kann man aber davon ausgehen, dass es ganz alten Leuten mit sehr niedrigen Konzentrationen an Wachstumshormon besser geht, wenn sie Wachstumshormon bekommen? Die Studien, die heute zur Verfügung stehen, sind sehr enttäuschend. Man kann zwar gewisse Effekte auf die Hautdicke und die Knochendichte erreichen. All das kann man aber auch mit Sport und Proteinsupplementen in der Ernährung genauso effektiv erreichen. Es ist also kein Wunder, was da passiert.

Hingegen sind viele Risiken mit einer solchen Behandlung verbunden. Wir wissen, dass die Leute periphere Ödeme, das Karpaltunnel-Syndrom und eine verminderte Insulinsensitivität entwickeln. Auch die Gefahr einer erhöhten Krebsrate besteht.

Zusammenfassend kann man derzeit sagen: Wir haben keinen Beweis, dass Wachstumshormon nützlich ist, aber viele Sorgen, dass es Schaden anrichten könnte. Trotzdem will ich nicht ausschließen, dass das in den nächsten Jahren ein Teil unseres Repertoires zur Altersverhinderung wird, aber wahrscheinlich nur bei einer Subgruppe der Patienten und nur in einem gewissen Zeitraum. Aber es wird sicher nicht so sein, dass sich in fünf Jahren jeder Wachstumshormon spritzen wird.

Länger leben in Gesundheit – ein lohnendes Ziel

Altern ist ein komplexer, multifaktorieller Prozess. Es gibt keinen Hinweis, dass es einen Master Switch gibt, den man an- und ausschalten kann und der uns entweder jung hält oder altern lässt. Aber es ist durchaus möglich, dass es gewisse programmierte Mechanismen gibt. Ich bin sicher dass wir in den nächsten zehn oder zwanzig Jahren ein Repertoire von Interventionen haben werden, die uns erlauben, spezifisch gewisse Aspekte des Alterns zu verlangsamen. Mein persönlicher Wunsch ist: Wir sollten versuchen, an Dingen zu arbeiten, mit denen sich die „gesunde“ Lebensspanne verlängern lässt und nicht versuchen, die Lebensspanne als solche zu verlängern. Länger gesund zu sein, scheint dagegen ein sehr edles Ziel zu sein.

Das Institut Danone für Ernährung stellt sich vor

Das Institut Danone wurde im November 1992 durch die Danone Deutschland GmbH gegründet. Als unabhängige Einrichtung greift das Institut aktuelle Themen im Bereich Ernährungsmedizin und Gesundheit auf und fördert ausgewählte Forschungsprojekte. Ziel hierbei ist es, ernährungsbedingte Probleme sowie vorhandene Defizite in der Bevölkerung zu erkennen und zu einer zeitgemäßen Ernährungsaufklärung beizutragen.

Damit leistet Danone einen Beitrag, der weit über die Herstellung von Joghurt hinaus geht. Der Verein fördert die Forschung und bietet Wissenschaftlern, Ärzten, Pädagogen und der Öffentlichkeit eine anerkannte Dialogplattform sowie Zugang zu aktuellen ernährungswissenschaftlichen, -psychologischen und -medizinischen Erkenntnissen.

Das Institut Danone ist eingebunden in ein internationales Netzwerk. Weltweit gibt es 14 eigenständige Danone Institute.

Das Institut Danone ist ein unabhängiges Institut und als gemeinnütziger Verein eingetragen. Namhafte internationale Experten bilden Vorstand und wissenschaftlichen Beirat. Über die Auswahl der Projekte und förderungswerten Forschungsvorhaben entscheidet der Vorstand auf Basis der Empfehlungen, die vom Beirat unterbreitet werden. Die strategische und administrative Koordination der Aktivitäten erfolgt durch die Geschäftsstelle.

Durch den kontinuierlichen Austausch mit nationalen und internationalen Experten ist das Institut Danone stets über den aktuellen Forschungs- und Aufklärungsbedarf in den Bereichen Nahrung, Ernährung und Gesundheit informiert. Auf diese Weise erfolgt eine gezielte Unterstützung vor allem von solchen Forschungsvorhaben, die einen Nutzen für breite Teile der Bevölkerung versprechen.

Das Institut Danone entwickelt Informationsmaterialien für die medizinische Praxis, für Pädagogen, Eltern und Kinder im Kindergarten- und Grundschulalter.

