

Alter: Biologie und Krankheiten

Auszüge eines Vortrags von Prof. Dr. Heiner Greten

I.

„Das Greisenalter, das alle zu erreichen wünschen, klagen alle an, wenn sie es erreicht haben.“ – hat Cicero gesagt.

In diesem Zitat spiegelt sich unser zwiespaltiges Verhältnis zum Alter, vor allem: zum hohen Alter. Und es ist ja tatsächlich so: Auf der einen Seite strebt ein jeder nach einer möglichst ausgedehnten Lebensspanne, auf der anderen Seite fürchten wir körperlichen und geistigen Verfall, der mit dem Alterungsprozess einhergeht.

Das Thema Altern ist ein ausgesprochen facettenreiches Thema, ich werde mich – das liegt bei meinem fachlichen Hintergrund nahe – auf die Perspektive des Mediziners und Molekularbiologen konzentrieren und mich drei Fragen widmen:

- Was heißt „Altern“ aus Sicht der Medizin?
- Was passiert beim Altern im und mit dem Körper? Insbesondere: Was passiert auf molekularer Ebene?
- Welchen Rat hat der Mediziner für Menschen im Alter und im hohen Alter parat?

II.

Zunächst aber will ich einige – wie ich finde – sehr beeindruckende Zahlen vorstellen, die etwas deutlich machen: Altwerden ist nicht nur ein Thema, das jeden einzelnen von uns tangiert, sondern noch ganze Gesellschaften erschüttern wird:

Soweit wir zuverlässige Daten haben, gab es immer mehr Kinder als alte Menschen. Dies wird sich sehr bald ändern: Schon in wenigen Jahren, etwa im Jahr 2020, wird es zum ersten Mal in der Menschheitsgeschichte mehr über 65jährige geben als unter 5jährige, und zwar weltweit! (Ich berufe mich hier übrigens auf aktuelle Zahlen des National Institute of Aging, USA).

Zurzeit sind etwa 500 Mio. Menschen 65 Jahre alt oder älter. Das sind etwa 8 % der Weltbevölkerung. Im Jahre 2030 wird es auf der Welt eine Milliarde alter Menschen geben, das sind etwa 13 % der Weltbevölkerung. Dabei haben die sogenannten Entwicklungsländer den steilsten Anstieg zu erwarten: Zwischen 2006 und 2030 beträgt der Zuwachs alter Menschen 140 %, in den Industrienationen dagegen „nur“ 51 %.

Interessant ist auch die Geschwindigkeit, mit der in den Entwicklungs- und Schwellenländern der Anteil älterer Menschen (über 65 Jahre) steigt: In Frankreich dauerte es fast 100 Jahre, bis die Bevölkerung der über 65-jährigen von 7 auf 14 % der Gesamtbevölkerung wuchs. In Brasilien hat dieser Vorgang nur 20 Jahre gedauert.

Insbesondere die Gruppe der sogenannten oldest old (also die sehr Alten über 85jährigen) wächst weltweit überproportional. Die Prognose für den Zuwachs einzelner Altersgruppen sieht für die Jahre 2005 - 2030 folgendermaßen aus:

- Die Gruppe der bis 65jährigen wächst um etwa 20 %
- die Gruppe der über 65jährigen um 100 %
- die Gruppe der über 85jährigen um 150 % und
- die Gruppe der über 100jährigen um 400 %.

In vielen Ländern werden sich Entwicklungen abzeichnen, wie sie für Russland und Japan und auch Deutschland schon jetzt erkennbar

sind: Die Bevölkerung insgesamt wird älter, und die Bevölkerungszahl schrumpft.

So wird Japan insgesamt um 11 Mio. Menschen schrumpfen, die Zahl derjenigen, die 65 Jahre oder älter sind, wird aber um 8 Millionen steigen. Das alles wird ungeheure Auswirkungen auf Gesellschaften haben, deren Tragweite wir jetzt noch nicht annähernd überblicken können; und deshalb bin ich offen gestanden auch ganz froh, dass ich hier nicht als Demograph, Soziologe oder Ökonom über die Folgen älter werdender Gesellschaften spreche, sondern als Mediziner über älter werdende Individuen.

III.

Womit ich den Bogen zu meinem Thema schlage und zur ersten meiner drei Fragen komme:

Was heißt Altern aus medizinischer Sicht?

Zunächst einmal: Altern ist etwas Natürliches. Es ist ein physiologischer Vorgang, keine Krankheit. Altern ist auch nicht zwangsläufig mit Krankheit verbunden – andererseits ist das Alter aber der entscheidende Risikofaktor für bestimmte Krankheiten.

Man unterscheidet primäres und sekundäres Altern.

Das primäre Altern wird durch zelluläre Alterungsprozesse hervorgerufen, die ohne Krankheiten verlaufen. Die maximale Lebensspanne wird mit dem griechischen Buchstaben Ω (Omega = Ende) versehen und beträgt etwa 120 Jahre.

Das höchste bislang dokumentierte Alter eines Menschen beträgt 122,4 Jahre.

Die Statistiken sagen, dass die durchschnittliche Lebenserwartung in den letzten Jahren und Jahrzehnten kontinuierlich gestiegen ist. Zwischen 1840 und 2000 hat – jedenfalls bei Frauen – die durchschnittliche Lebenserwartung jährlich um 3 Monate zugenommen.

Eine unter Epidemiologen heftig diskutierte Frage ist, ob der Anstieg der Lebenserwartung kontinuierlich weiter gehen wird. Einige Beobachtungen sprechen dafür:

1. Die Todesrate der sehr alten (über 85 Jahre) Menschen nimmt ab.
2. Die Zahl der 100jährigen nimmt weltweit deutlich zu. Die Zahl der über 100jährigen Frauen in Schweden und Japan war bis 1950 außerordentlich gering, stieg erst seit etwa 1950 auf jeweils mehr als 1.500 an.
3. Medizinischer Fortschritt und neue Medikamente erhöhen nachweislich die Lebenserwartung.

Sekundäres Altern nennt man die Vorgänge, die durch Krankheiten, Lebensführung etc. die Lebensspanne verkürzen.

Die genauen biologischen und zellulären Mechanismen, die für primäres und sekundäres Altern verantwortlich sind, sind bisher unbekannt.

Molekularbiologische Untersuchungen erlauben aber vorsichtige Rückschlüsse darauf, daß eine Dysfunktion bestimmter Abschnitte unserer Chromosomen ursächlich am Alterungsprozess beteiligt sind.

IV.

Und damit bin ich bei meiner zweiten Frage: Was passiert beim Altern auf molekularer Ebene?

Chromosomen sind Strukturen, die Gene (Erbinformationen) enthalten. Sie bestehen aus DNA plus Proteinen (=Chromatin). Ein DNA-Faden wird als DNA-Molekül bezeichnet. In Wirklichkeit sind es bei der Doppelhelix zwei Einzelstrangmoleküle. Bei der Zellteilung muß in einem bestimmten Abschnitt des Zellzyklus, der sog. S-Phase, die DNA verdoppelt werden (repliziert), die sich bei der Kernteilung, der Mitose, trennen, so daß jeder neu entstehende Zellkern einen vollständigen Satz DNA plus Protein, also Chromatid, enthält.

Das menschliche Genom – also die Gesamtlänge an DNA – umfasst 3,2 Gigabasenpaare (Gbp) mit bisher 23.700 Genen

Neuere Ergebnisse zum Mechanismus der zellulären Funktion weisen auf die Bedeutung sogenannter Telomere hin, die offenbar große, wenn nicht sogar entscheidende Bedeutung für Alterungsvorgänge – oder auch für das individuelle Krebsrisiko – besitzen. Schauen wir uns dazu die molekularen Abläufe bei der Zellteilung noch etwas genauer an:

Sehr vereinfacht gesagt wird bei einer Zellteilung die Erbinformation verdoppelt. Am Ende einer Teilung muss die Erbinformation (die Gene), die auf den Chromosomen, einer Doppelhelix, liegt, identisch in beiden Tochterkernen vorliegen. Im Detail ist diese Replizierung ein sehr komplizierter Vorgang, bei dem es auch zu Fehlern kommen kann. Und zwar steigt die Wahrscheinlichkeit von Kopierfehlern offenbar mit zunehmendem Alter, was auch mit der Stabilität der Chromosomen zu tun hat, besser gesagt mit einer nachlassenden Stabilität.

Hier spielen die Telomere eine besondere Rolle. Telomere sind die Endstücke der menschlichen Chromosomen und für die Chromosomenstabilität wichtig. Sehr simplifizierend könnte man etwa so sagen: Telomere schützen gewissermaßen wie eine Mütze (cap) das Ende der Chromosomen vor Brüchen. Denn ein solcher Bruch würde letztlich den Zelltod – Apoptose – auslösen.

Die Telomere verkürzen sich allerdings bei jeder Zellteilung. Um im Bild zu bleiben: Die „Mütze“ wird kleiner, wodurch die Bruchgefahr der Chromosomen größer wird und die Lebensspanne menschlicher Zellen limitiert wird. Um dieses „Telomer-Shortening“ zu kompensieren existiert ein Enzym, die Telomerase, die Telomere synthetisieren kann. Beim Menschen bleibt die Telomerase postnatal nur in Stammzellen und in Keimzellen aktiv. Allerdings auch in Krebszellen.

Die Telomere an den Chromosomenenden verkürzen sich von der Geburt an bis zum Tode etwa parallel zum Alter. Je mehr Zellteilungen bereits abgelaufen sind, desto mehr verkürzen sich die Telomere.

Die Telomer Hypothese des Alterns wurde 1991 von Harley aufgestellt. Und als Beweis für die Telomer Hypothese wird häufig des Schaf Dolly herangezogen: Dolly wurde aus einer somatischen Zelle eines 5 Jahre alten Schafes geklont (das heißt, es gab bereits viele Zellteilungen!) und verstarb deutlich früher.

Heute besteht kein Zweifel mehr daran, daß die Verkürzung der Telomere funktionelle Bedeutung für den Vorgang des Alterns hat und auch gleichzeitig für solche Krankheiten, die mit dem Alter oder dem Alterungsvorgang assoziiert sind. Die Menge der Telomere korreliert mit der menschlichen Sterblichkeitsrate der 60 - 75jährigen. Menschen mit kürzeren Telomeren haben eine 3,18-fach höhere Sterblichkeitsrate für Herzerkrankungen, ein 8,5fach höheres für Infektionskrankheiten und so gibt es viele andere Beispiele.

Etwas komplizierter ist die Rolle der Telomere bei der Entstehung von Karzinomen. Im Alter nehmen Tumorerkrankungen deutlich zu. Telomere verkürzen sich im Alter, es kommt zu einer Chromosomeninstabilität und daraus entstehen Tumoren. Krebszellen haben nun eine hohe Telomeraseaktivität – gelänge es, dieses Enzym medikamentös zu hemmen (Telomeraseinhibitoren), stünde u. U. ein wirkungsvolles Krebsmedikament zur Verfügung.

Außer diesen molekularen Zusammenhängen werden Bewegungsmangel, Kalorienrestriktion, Fehlernährung, Sucht und andere immer wieder für Alterungsvorgänge verantwortlich gemacht. Es gibt eine Unzahl von Publikationen, die das belegen. Hier muß besonders die sehr populäre so genannte Schadenstheorie zitiert werden, die in der Bevölkerung große Beachtung fand und findet (Stichwort: Freie Radikale sind Ursachen für das Altern, Krankheiten aber keine Ursache für das „Altern“).

Neben dem biologischen Altern gibt es beim Menschen übrigens noch eine andere Form des Alterns, das sogenannte psychologische Altern, charakterisiert durch einen Verlust der kognitiven Funktionen:

- Verlust an Informationsverarbeitung
- nachlassende Reaktionsgeschwindigkeit
- Nachlassen des Kurzzeitgedächtnisses und Langzeitgedächtnisses
- erhöhte Stöempfindlichkeit bei Reizüberflutung
- Rückgang der Fähigkeit gleichzeitige Aufgaben zu erledigen
- Abnahme der Lernfähigkeit.

V.

Dass die durchschnittliche Lebenserwartung in den letzten Jahrzehnten so stark gestiegen ist, hat nicht zuletzt damit zu tun, dass es gelungen ist, viele Krankheiten, die infektiös bedingt sind, zu besiegen oder zumindest in Schach zu halten. Akutkrankheiten spielen im Alter praktisch keine Rolle mehr. Bis zur Jahrhundertwende wurde die Todesrate durch akut verlaufende Krankheiten, im wesentlichen Infektionskrankheiten wie Tuberkulose, Pocken, Polio, Diphtherie und andere bestimmt. Dies sind jetzt weniger als 2 % von der Zahl um 1900.

Heute sind dagegen 80 % aller Todesursachen im Alter chronische Krankheiten wie Arteriosklerose (KHK und Schlaganfall), Diabetes mellitus, chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen inklusive Emphysem, Krebs, Leberzirrhose.

Es lohnt sich also, diese Krankheiten näher zu betrachten. Welche sind es und was können wir alle persönlich dazu beitragen – jeder für sich aber auch für die Gesellschaft, in der wir leben – um auch diese chronischen Erkrankungen, die meist viele Jahre vor dem eigentlichen Alter entstehen, zu bekämpfen.

Und damit bin ich bei der dritten und letzten Frage, an deren Beantwortung Sie vermutlich besonders interessiert sind:

Welchen Rat hat der Mediziner für Menschen im Alter und im hohen Alter parat?

In der Regel entwickeln sich chronische Krankheiten langsam, häufig bereits frühzeitig im Leben und meist asymptomatisch. Die Krankheit selbst wird meist erst im Alter klinisch evident und führt dann entweder zum Tod oder zur Invalidität. Diese chronischen Krankheiten werden in der Regel nicht durch echte Heilung sondern durch ein Hinausschieben in ein höheres Alter therapiert. Man

verlangsamt die Progression und erreicht unter Umständen ein Hinausschieben (Postponement) bis nach dem Tode und spricht dann von Prävention.

Dies gilt im Besonderen für alle durch Arteriosklerose bedingten Gefäßkrankungen wie die koronare Herzerkrankung, Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit.

- Zwar wurde ein Rückgang dieser Erkrankungen in Industrienationen erreicht (aber immer noch mit etwa 50% häufigste Todesursache), andererseits beobachten wir eine Zunahme in Asien.
- Es gibt Warnzeichen für diese häufigen Erkrankungen (Angina pectoris, verkürzte Gehstrecke).
- Schlaganfallsymptome wie plötzliche Schwäche oder Taubheit im Arm, Gesicht oder Bein, plötzliche Sprachschwierigkeiten oder Gehschwäche, plötzlicher Verlust der Balance oder Schwindel und plötzlich auftretende schwere Kopfschmerzen sind die Symptome, auf die es zu achten gilt.
- Symptome für Krebserkrankungen, die etwa für 23% aller Todesfälle verantwortlich sind, sind Knoten in der Brust, Veränderung von Pigmenten, persistierende Heiserkeit, Mißempfindungen beim Schlucken, Veränderung der Blasen- und Darmtätigkeit, Gewichtsverlust.

Nach meiner persönlichen Überzeugung jedoch werden jetzt und in der nahen Zukunft neurodegenerative Erkrankungen diejenigen Erkrankungen sein, die einerseits die finanziellen Ressourcen unseres Gesundheitswesens am meisten belasten und andererseits zu einer großen Belastung unserer alternden Gesellschaft werden. Angehörige, Ehepartner und Kinder der betroffenen Patienten werden ungeheure emotionale und körperliche Herausforderungen erleben – von der eigenen finanziellen Belastung einmal ganz abgesehen.

Die Alzheimersche Erkrankung – 1906 von dem deutschen Neurologen Alois Alzheimer zum ersten Male beschrieben – ist die häufigste Ursache für Demenz im Alter. In den USA hat man berechnet, daß die Pflegekosten für Alzheimer-Patienten mehr als 100 Milliarden \$ pro Jahr betragen. Nach Berechnungen des National Institutes of Aging in Bethesda schätzt man einen Anstieg der Kosten von 63 Milliarden im Jahre 2000 auf 190 Milliarden im Jahre 2015. Das ist in 3 Jahren!

In Deutschland leiden zurzeit etwa 1,3 Mio. an einer Demenz, davon > 60% an Alzheimer, jedes Jahr kommen etwa 250.000 Neuerkrankte hinzu.

- Im Gehirn von Alzheimer-Patienten bilden sich Plaques und fibrilläre Ablagerungen. Der Proteinanteil dieser Plaques besteht im Wesentlichen aus Beta Amyloid, die intrazellulär gelegenen Neurofibrillenbündel bestehen aus Tau Protein.
- Die Ursachen der Alzheimer-Erkrankung sind unbekannt.
- Das amerikanische National Institute of Aging hat 7 Warnzeichen formuliert, die die Angehörigen veranlassen sollten, einen Spezialisten aufzusuchen:
 1. Der Erkrankte wiederholt immer wieder die gleiche Frage.
 2. Der Erkrankte erzählt immer wieder die gleiche kurze Geschichte.

3. Der Erkrankte weiß nicht mehr, wie bestimmte alltägliche Verrichtungen wie Kochen, Handhabung des Fernsehens etc. funktionieren.
4. Der Erkrankte hat den sicheren Umgang mit Geld (Überweisungen, Rechnungen etc.) verloren.
5. Der Erkrankte findet viele Gegenstände nicht mehr oder er legt sie an ungewöhnliche Plätze (Autoschlüssel im Kühlschrank!) und verdächtigt andere Personen, den vermissten Gegenstand weggenommen zu haben.
6. Der Erkrankte vernachlässigt anhaltend sein Äußeres, realisiert dies aber nicht.
7. Der Erkrankte antwortet auf Fragen, indem er die ihm gestellte Frage immer wiederholt.

Wenn auch die genaue Ursache der Alzheimerschen Erkrankung nach wie vor unbekannt ist, gibt es zumindest Hinweise für eine genetische Korrelation zu Alzheimer und dem Gen Apolipoprotein E. ApoE4 erhöht eindeutig zumindest das Risiko, eine späte Form (über 65 Jahre) von Alzheimer zu bekommen. Wissenschaftler der ganzen Welt suchen nach weiteren genetischen Korrelationen. Außerdem ist es mehr als wahrscheinlich, daß Herzerkrankungen, arteriosklerotisch bedingte Gefäßkrankungen, Diabetes mellitus, Hochdruck und Übergewicht mit einem Verlust der kognitiven Funktion unseres Gehirns korrelieren.

Literaturquellen:

1. H. Jiang, Z. Lu, K.L. Rudolph Z. Gerontol. Telomer shortening and aging. Geriat 2007;40:1-11.
2. National Institute of Aging. Alzheimer's Disease. Unraveling the Mystery Bethesda, MD. USA
3. J. Fries. Aging, Natural Death, and the Compression of Morbidity. New Engl J Med 1980;303:130-5.
4. J. Vaupel. Biodemography of human aging. Nature 2010;464: 536-542.

Welche Möglichkeiten zur Prävention im Alter gibt es?

Ein Kommentar der Assmann-Stiftung für Prävention

Präventionsstrategien im Alter beziehen sich in erster Linie nicht auf einzelne Krankheiten, sondern auf bestimmte Verhaltensweisen. Die Bestimmung von sogenannten Risikofaktoren (wie z.B. LDL-Cholesterin, Blutzucker, Bluthochdruck u.a.) und deren Normalisierung sollte angestrebt werden. Darüber hinaus erweist sich besonders ein ausreichendes Maß an körperlicher und geistiger Aktivität als bedeutsam für den Erhalt von Leistungsfähigkeit und Gesundheit.

An der Wirksamkeit regelmäßiger Bewegung und körperlicher Aktivität im Alter besteht beispielsweise kein Zweifel mehr:

- Durch vermehrte körperliche Aktivität kann eine signifikante Blutdrucksenkung bei Hochdruckpatienten erreicht werden.
- Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und vermindertem Krebsrisiko nachgewiesen.
- Stresserleben, Ärger, Angst und Depression werden durch körperliche Aktivität gemildert.
- Gedächtnisabbau und Demenz können durch Bewegung verzögert werden.
- Lebensqualität kann durch körperliche Aktivitäten bis ins hohe Alter gefördert werden.