



Die Entwicklung der Lebens- erwartung

Demographische Daten sprechen dafür, dass die maximale Altersgrenze ein gutes Stück jenseits der 100 liegt. Die wenigsten gehen bis an dieses Limit.

Der große Sprung nach vorn

Bessere Hygiene und wirksame Medikamente haben die Lebenserwartung in der Moderne ansteigen lassen.

Wie viele Lebensjahre können Menschen eigentlich erreichen? Diese Frage steht im Zentrum der Langlebigkeitsmedizin. Die meisten Experten setzen die Obergrenze etwa dort an, wo Jeanne Calment sie am 4. August 1997 gezogen hat. Als die Französin an diesem Tag starb, hatte sie mit 122 Jahren das bisher höchste dokumentierte Lebensalter erreicht.¹³ Ihr Rekord bildet seitdem den vorläufigen Schlusspunkt unter eine Entwicklung, die erst im 18. Jahrhundert eingesetzt hat. Die Jahrtausende zuvor blieb das Dasein für die allermeisten Menschen kurz wie ein Hundertmeterlauf. Kaum jemand erreichte in der Steinzeit das 40. Lebensjahr.¹⁴ Noch im Rom des 5. Jahrhunderts n. Chr. wurden Frauen durchschnittlich 27 Jahre und Männer 33 Jahre alt.¹⁵

Bis in die Neuzeit änderte sich daran nicht viel. Hohe Kindersterblichkeit, Kriege, Seuchen und unzureichende medizinische Versorgung verkürzten die Existenz. »Einsam, armselig, scheußlich, tierisch und kurz« nannte der englische Staatstheoretiker Tho-

mas Hobbes (1588–1679) die Bedingungen, unter denen sich die meisten Menschen erhielten.¹⁶ Wer die Kindheit überlebte, hatte Aussichten, vierzig oder fünfzig Jahre alt zu werden – viel mehr war für die Plebs nicht drin. Eine Ausnahme bildeten die Bildungsschichten des Mittelalters und der frühen Neuzeit. Gestützte Berichte zeigen, dass Gelehrte des Heiligen Römischen Reichs bereits um 1500 eine durchschnittliche Lebensdauer von knapp 60 Jahren erreichten.¹⁷

Die biologische Barriere überwinden

Erst seit Mitte des 19. Jahrhunderts steigt die durchschnittliche Lebenserwartung in Mitteleuropa nachdrücklich an. Die drei wichtigsten Gründe dafür sind: Hygiene, Medikamente, Impfungen. Noch im Jahr 1900 belegten Atemwegserkrankungen, Tuberkulose und Magen-Darm-Infekte die ersten drei Plätze bei den Sterbeursachen.¹⁸ Die Einführung von Kanalisationen, sauberem

Trinkwasser und verbesserten Sanitärbedingungen senkte besonders im 19. und frühem 20. Jahrhundert die Sterblichkeit stark. Innovationen wie die Entdeckung von Antibiotika und der Fortschritt in der Chirurgie trugen dazu bei, Leben zu retten. Auch die Prävention von Krankheiten durch Impfungen ersparte Millionen von Menschen einen vorzeitigen Tod.

Bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts ging ein großer Teil der Lebenszeitgewinne auf das Konto der gesunkenen Kindersterblichkeit. In den vergangenen Jahrzehnten sorgten dann vor allem die Prävention und Therapie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen dafür, dass Menschen zunehmend älter wurden. Experten bezeichnen dieses Phänomen als »kardiovaskuläre Revolution«. Diese Entwicklung, die bereits in den späten 1960er-Jahren begann, setzt sich aus vielen einzelnen Fortschritten zusammen: beispielsweise dem Einsatz von Blutdrucksenkern, Statinen, Stents, künstlichen Herzklappen oder Monitoringsystemen. Auch der gesunkene Tabakkonsum trägt sein Scherflein bei. In Summe haben diese Puzzlestücke die Sterblichkeit durch Herzinfarkte, Schlaganfälle und andere kardiovaskuläre Probleme in den letzten Jahrzehnten drastisch gesenkt.

Aktuell beläuft sich die durchschnittliche Lebenserwartung für Männer auf 78 und für Frauen auf 83 Jahre. Das ist mehr als doppelt so viel wie vor 150 Jahren.¹⁹ Die Corona-Pandemie hat diesen Trend zwar kurzfris-

tig gebremst, aber innerhalb weniger Jahre kehrte die Kurve zurück auf ihren alten Pfad. Inzwischen leben weltweit mehr als eine halbe Million Frauen und Männer, die sich 100 und mehr Kerzen auf ihre Geburtstags-torte stecken dürfen – dreimal so viele wie noch vor 20 Jahren.²⁰ Bei all diesen Fortschritten gilt aber auch: Die Zahl der extrem langlebigen Menschen ist nur leicht gestiegen, das Alterslimit wurde nicht angekratzt. Supercentenarians, die älter als 110 oder gar 115 Jahre werden, sind rar gesät. Ältester lebender Mensch ist zur Zeit die Britin Ethel Caterham, die am 21. August 1909 geboren wurde.²¹ Das liegt einige Jahre unter dem Rekord von Jeanne Calment.

Diese Daten sprechen dafür, dass Langlebigkeit nicht beliebig ausdehnbar ist. Die biologische Barriere scheint bei etwa 120 Jahren zu liegen. Bislang jedenfalls. Mehr Spielraum nach oben könnte in Zukunft der Einsatz von gezielten Longevity-Interventionen bringen. Bremst man in Tierversuchen die Alterungsprozesse, erweitert sich die maximale Lebensspanne um bis zu 30%. Zugleich erhöht sich die Gesundheitsspanne. Israelische Forscher der Tel Aviv University und der Bar Ilan University kamen vor einigen Jahren in einer umfangreichen Analyse zu dem Schluss, dass sich die menschliche Existenz noch ein gutes Stück weiter verlängern lässt – vorausgesetzt, die richtigen molekularen Mechanismen werden therapeutisch gezielt beeinflusst. Ihr Fazit: Bis zu 140 Jahre sollten möglich sein.²²

The Hallmarks of Aging

Was uns auf zellulärer und molekularer Ebene altern lässt – die zwölf Kennzeichen des Alterns.

Wie schnell und stark Menschen altern, wird nicht durch einen einzigen biologischen Prozess allein bestimmt. Vielmehr greifen unterschiedliche zelluläre und molekulare Mechanismen ineinander. Zwölf dieser Kennzeichen des Alterns haben Forscher mittlerweile beschrieben: die sogenannten »Hallmarks of Aging«.

Der Begriff stammt von dem Molekularbiologen Carlos López-Otín, der diese Schlüsselprozesse 2013 erstmals im Fachmagazin *Cell* vorstellte, gemeinsam mit einem Team weiterer Forscher. Zehn Jahre später wurde von derselben Forschungsgruppe das Thema noch einmal aktualisiert und erweitert.²³ Die ursprünglich neun Kennzeichen wurden jetzt auf zwölf erweitert. Diese Hallmarks erklären, warum sich mit zunehmender Lebenszeit die Schäden an Erbsubstanz, Zellen und Geweben häufen, die vom Körper nicht mehr repariert werden können. Die bahnbrechenden Publikationen vertieften nicht nur das Verständnis des Alterungsprozesses; sie öffnete auch

die Tür für Intervention, die das Ticken der Zelluhren bremsen können.

Wichtig zu wissen: Alle zwölf Kennzeichen des Alterns sind eng miteinander verknüpft, die Übergänge fließend.

Hallmark 1: genomische Instabilität

Das erste Merkmal des Alterns beschreibt Schäden im Erbgut, die durch äußere Einflüsse wie UV-Strahlung oder Chemikalien entstehen, aber auch durch Fehler bei der Zellteilung. Etwa 100 000 solcher DNA-Schäden erleidet jede einzelne Körperzelle täglich.²⁴ In der Regel werden diese Defekte von der Zellmaschinerie am laufenden Band korrigiert. Allerdings: Diese Qualitätskontrolle läuft nicht fehlerfrei, ein kleiner Teil der Fehler im Bauplan bleibt unbehandelt. Mit zunehmendem Alter sammeln sich DNA-Schäden an. Die Zellen sterben ab oder werden seneszent (von lat. senescere = alt wer-

den, altern). Senescente Zellen schädigen gesunde Nachbarzellen und rufen chronische Entzündungen hervor, die das gesamte System schädigen. Werden Gene mit wichtigen Funktionen in der Zelle beschädigt, können die daraus entstehenden Mutationen auch zu Krebs führen oder zu Alterskrankheiten wie Alzheimer beitragen.

Hallmark 2: Telomerverkürzung

Telomere helfen der DNA, ihre Form zu bewahren. Wie die Schutzkappen von Schnürsenkeln sitzen diese spezialisierten Strukturen an den Enden der Chromosomen und verhindern, dass der dünne Erbfaden während der Zellteilung beschädigt wird. Allerdings verkürzen sich die Telomere bei jeder Zellteilung, weil das Enzym, das für die Replikation der DNA verantwortlich ist, die letzten Abschnitte der Chromosomen nicht vollständig kopiert. Im Laufe der Zeit führt dies dazu, dass die Telomere immer kürzer werden. Stress, Umweltfaktoren und ein ungesunder Lebensstil beschleunigen diesen Prozess. Sobald die Telomerlänge eine kritische Marke unterschreitet, können sich die Zellen nicht mehr teilen. Sie treten in einen Zustand der Seneszenz ein oder sterben ab. Das beschränkt die Fähigkeit von Geweben, sich zu regenerieren.

Hallmark 3: epigenetische Veränderungen

Die Epigenetik (von griech. epi = dazu/außerdem und -genetik) erforscht, welche Faktoren die Aktivität eines Gens und in der Folge die Entwicklung der Zelle festlegen. Dabei geht es um Veränderungen an der

DNA wie etwa Methylierungen, kleinen Molekularbausteinen, die sich als chemische Post-its an den genetischen Code anlagern. Diese Marker bestimmen, wann welcher Teil des Erbguts abgelesen wird. Sie sind flexibel, damit sich die Zelle an Umweltveränderungen anpassen kann. Ernährung, Medikamente, Stress, aber auch Alter und viele weitere Faktoren beeinflussen diese epigenetischen Modifikationen. In Summe nehmen die Veränderungen im Lauf des Lebens zu, das trägt zu altersbedingten Erkrankungen bei.

Das Muster der Methylierungen gibt Auskunft über das biologische Alter eines Menschen: Das macht die sogenannte epigenetische Uhr zu einem wertvollen Biomarker für die Altersforschung.

Hallmark 4: Verlust der Proteostase

Altern Organismen, lässt in ihren Zellen die Qualitätskontrolle für Proteine nach. Das ist ungünstig, weil Proteine die wichtigsten Moleküle für die Zellen darstellen. Sie unterstützen eine Vielzahl biochemischer Prozesse, indem sie als Katalysatoren wirken, die chemische Reaktionen beschleunigen. Darüber hinaus sind die »molekularen Maschinen« entscheidend für die zelluläre Signalweiterleitung und tragen maßgeblich zur strukturellen Stabilität der Zellen bei.

Die Mechanismen dafür, beschädigte oder falsch gefaltete Proteine entweder zu reparieren oder abzubauen und zu recyceln, werden als Proteostase bezeichnet (»Proteom« steht für die Gesamtheit der Proteine, die im Körper produziert werden, »Homöostase« für Gleichgewicht). Dieser Verlust der

Proteostase trägt zur Entwicklung altersbedingter Krankheiten wie Alzheimer und Parkinson bei, die durch die Ansammlung von Eiweißablagerungen im Gehirn gekennzeichnet sind.

Hallmark 5: mitochondriale Fehlfunktion

Die Hauptaufgabe der Mitochondrien als Kraftwerke der Zelle besteht darin, Nahrungsenergie in Energie für den Zellstoffwechsel umzuwandeln. Die meisten Zellen enthalten etwa 500–2000 dieser winzigen Organellen. Das »Benzin«, das sie produzieren, ist ein Molekül namens Adenosintriphosphat, kurz ATP. Mit zunehmendem Alter sinkt die Energieproduktion und es steht weniger Treibstoff für die Zellarbeit zur Verfügung. Zugleich setzen die Mitochondrien – sozusagen als Abfallprodukte der Energiegewinnung – vermehrt freie Radikale frei: Diese reaktiven Sauerstoffspezies können andere Makromoleküle wie DNA, Lipide und Proteine schädigen und stellen deshalb ein zusätzliches Risiko für die Zelle dar.

Hallmark 6: gestörte Wahrnehmung von Nährstoffen

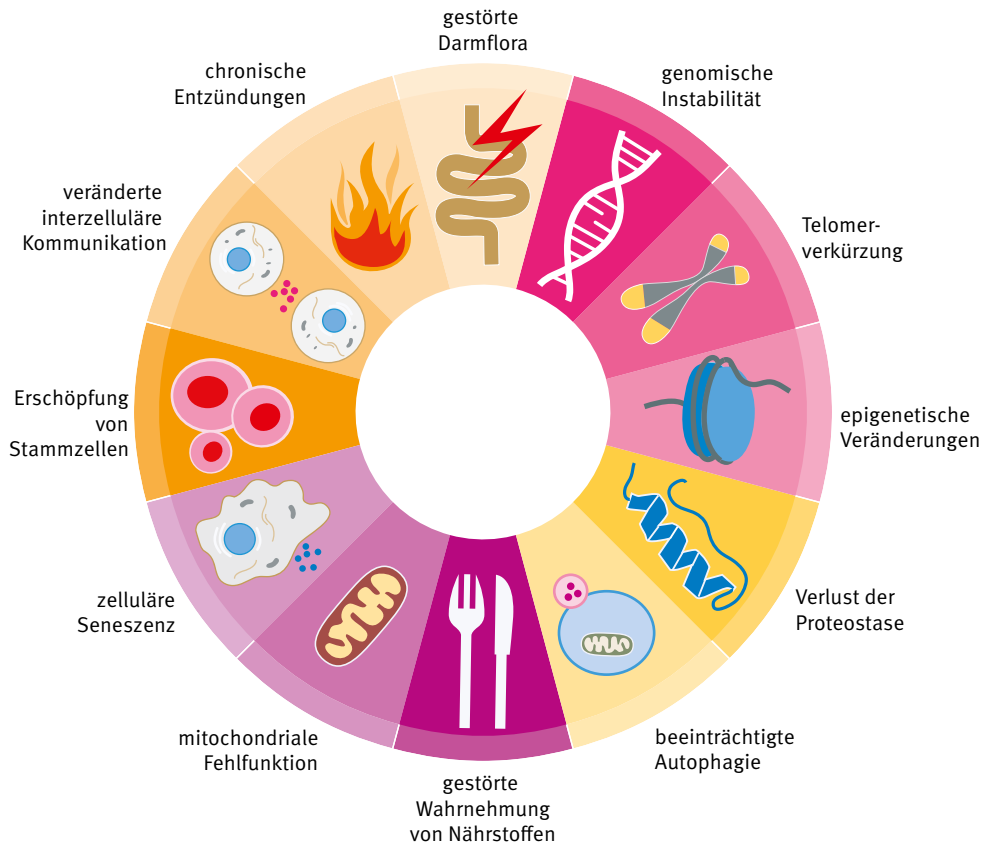
Die gestörte Nährstoffwahrnehmung beschreibt Veränderungen in den Mechanismen, durch die Zellen und Organismen den Nährstoffstatus erkennen. Diesen Status korrekt zu erfassen ist wichtig, weil Zellen ihren Stoffwechsel an die Verfügbarkeit von Nährstoffen in ihrer Umgebung anpassen müssen. Gelingt dieser Prozess mit zunehmendem Alter weniger gut, kommt es zu einem Ungleichgewicht zwischen Wach-

tum und Reparaturprozessen sowie zu einer gestörten Energiehomöostase. Diese Störungen tragen zur Entstehung vieler altersbedingter Krankheiten bei, darunter Diabetes, Krebs und neurodegenerative Erkrankungen.

Hallmark 7: zelluläre Seneszenz

Zellen verfügen über eine begrenzte Fähigkeit, sich zu teilen. Haben sie ihr Limit erreicht gibt es zwei Wege, sich aus dem Arbeitsleben zu verabschieden. Der eine ist die Apoptose, der programmierte Zelltod. Die Zelle stirbt und das war's. Der andere Weg ist kritischer. Manche Zellen gehen in einen Zustand der Seneszenz über, in dem sie ihre normale Funktion verlieren. Sie ändern ihr Verhalten und beginnen, schädliche Moleküle freizusetzen, darunter entzündliche Zytokine. Zudem beeinflussen sie die umliegenden Zellen negativ und verschlechtern die Regenerationsfähigkeit von Organen und Geweben. Diese untoten Zellen – selbst renommierte Fachjournale sprechen inzwischen von »Zombie-Zellen« – häufen sich während des normalen Alterungsprozesses an; aber auch als Folge bestimmter Stressfaktoren. Ist eine Zelle beispielsweise nicht mehr in der Lage, ihre DNA-Schäden zu reparieren, wird sie in den seneszenten Zustand versetzt, der verhindert, dass defekte Erbinformationen weitergegeben werden.

Eine erfolgversprechende pharmakologische Longevity-Strategie besteht darin, senolytische Medikamente zu entwickeln. Diese Arzneien sollen seneszente Zellen abtöten und entfernen, ohne gesunde Zellen zu beeinträchtigen.



♠ Die Hallmarks of Aging – die Kennzeichen des Alterns

Hallmark 8: Erschöpfung von Stammzellen

Stammzellen dienen als eine Art Reserve, die vielen Organen hilft, beschädigte, erschöpfte oder abgestorbene Zellen zu erneuern. Sie werden aktiviert, sobald der Körper eine Verletzung erleidet oder Zellen ersetzt werden müssen. Mit zunehmendem Lebensalter versiegt dieses Reservoir. Die Fähigkeit der Stammzellen, sich zu teilen, nimmt ab – sie »erschöpfen« sich. Ursachen sind beispielsweise chronische Entzündungen, epigenetische Veränderungen oder DNA-Schäden. Entsprechend leidet die Regenerationsfähigkeit des Körpers, der Alterungsprozess wird beschleunigt. Die Verjüngung oder der Ersatz betagter Stammzellen gilt als vielversprechender Ansatz, ein gesundes Altern zu ermöglichen.

Hallmark 9: Veränderung der Zellkommunikation

Zellen sind gesprächsfreudig. Sie kommunizieren mithilfe von Hormonen, Zytokinen, Exosomen und Stoffwechselprodukten. Das Gehirn etwa nutzt Neurotransmitter wie Acetylcholin, Serotonin und Dopamin. Das Immunsystem sendet Interleukine, kurz IL, aus. Im Alter wird diese Kommunikation fehleranfällig. Immunzellen beispielsweise neigen dazu, vermehrt entzündungsfördernde Signale zu senden, auch wenn keine akute Gefahr besteht. Dieses »Inflaming« kann chronische Entzündungszustände begünstigen und das Risiko für altersbedingte Erkrankungen wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes oder Krebs erhöhen.

Hallmark 10: Beeinträchtigte Autophagie

Auch in unseren Zellen findet Recycling statt: Dieser Mechanismus nennt sich Autophagie (von altgriechisch *autóphagos* = »sich selbst verzehrend«). Dabei werden molekulare Abfallprodukte wie zum Beispiel beschädigte Proteine, defekte Mitochondrien oder andere Zellbestandteile von Membranen umschlossen, zerlegt und wiederverwertet. Dieser Reinigungsprozess ist beispielsweise wichtig für die Nervenzellen im Gehirn, um Eiweißverklumpungen zu verhindern, wie sie bei Alzheimer, Demenz oder bei Morbus Parkinson entstehen. Mit zunehmendem Alter funktioniert die zelluläre Müllabfuhr schlechter. Das führt dazu, dass toxische Substanzen in den Zellen verbleiben und deren Funktion beeinträchtigen. Eine Strategie der Longevity-Medizin besteht darin, die Autophagie zu aktivieren: Das klappt etwa beim Fasten, aber auch mit bestimmten Lebensmittelbestandteilen oder pharmakologischen Wirkstoffen.

Hallmark 11: chronische Entzündungen

Chronische Entzündungen sind ein weiteres Alterskennzeichen. Hinter dem sogenannten »Inflaming« steckt eine anhaltende, leichte Entzündung. Mit der Zeit schädigt dieser Schmelbrand gesundes Gewebe und begünstigt Erkrankungen wie Fettleibigkeit, Atherosklerose oder Typ-2-Diabetes. Anders als akute Entzündungen, die eine notwendige Abwehrreaktion des Körpers auf Infektionen oder Verletzungen darstellen, ist die altersbedingte Dauerentzündung nicht auf ein Organ oder eine Körperregion beschränkt. Das angeborene Im-

munsystem fährt insgesamt seinen Betrieb hoch. Der Mechanismus hinter den niederschweligen Entzündungen ist vielschichtig. Schuld tragen einerseits seneszente Zellen, die sich im Laufe der Zeit anhäufen und entzündungsfördernde Stoffe freisetzen. Andererseits spielt auch das Immunsystem selbst eine zentrale Rolle: Mit zunehmendem Alter wird die Körperabwehr bei der Bekämpfung von Infektionen weniger effizient und neigt gleichzeitig zu einer Überreaktion in Form von Entzündungen.

Hallmark 12: gestörte Darmflora

Das zwölfte und letzte Kennzeichen des Alterns beschreibt eine gestörte Darmflora. Während junge, gesunde Menschen über ein

komplexes Darmmikrobiom mit vielen verschiedenen Bakterienarten verfügen, sinkt bei Älteren die Diversität im Verdauungstrakt. Zudem steigt die Anzahl der pathogenen Krankmacher-Keime. Diese Veränderungen können zu einem Ungleichgewicht zwischen nützlichen und schädlichen Mikroben führen. Die Folgen einer solchen Dysbiose reichen über den Magen-Darm-Trakt hinaus: Eine gestörte Balance der Darmmikrobiota und ihrer Metaboliten wird unter anderem mit Alzheimerdemenz und Morbus Parkinson in Verbindung gebracht.

Interessant: Im Darm von Supercentenarians, die das 110. Lebensjahr überschritten haben, finden Forscher auffallend häufig Bakterienstämme, die normalerweise nur bei Jüngeren vorkommen.