

### Vorzeitiges Sterben in molekularbiologischer Perspektive

Boege, Fritz

Veröffentlichungsversion / Published Version  
Zeitschriftenartikel / journal article

Zur Verfügung gestellt in Kooperation mit / provided in cooperation with:  
GESIS - Leibniz-Institut für Sozialwissenschaften

**Empfohlene Zitierung / Suggested Citation:**

Boege, F. (2009). Vorzeitiges Sterben in molekularbiologischer Perspektive. *Historical Social Research*, 34(4), 61-65.  
<https://doi.org/10.12759/hsr.34.2009.4.61-65>

**Nutzungsbedingungen:**

Dieser Text wird unter einer CC BY Lizenz (Namensnennung) zur Verfügung gestellt. Nähere Auskünfte zu den CC-Lizenzen finden Sie hier:  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>

**Terms of use:**

This document is made available under a CC BY Licence (Attribution). For more information see:  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

# Vorzeitiges Sterben in molekularbiologischer Perspektive

*Fritz Boege* \*

**Abstract:** »Premature Death in the Perspective of Molecular Biology«. From a molecular point of view death is premature when life span is exactly delimited by endogenous factors and shortened by mechanisms and causes that are clearly no part of the internal delimitation machinery. According to the most widely accepted, stochastic theory on aging based on the evolutionary theories of Medawar, Martin and Kirkwood, human lifespan is delimited by a multifactorial and stochastic process, not allowing a precise prediction of the endpoint in time. Thus, human life has no clear intrinsic delimitator. Consequently, human death cannot be judged by the above criteria quoad prematureness in the individual case, although general predictions can be made for whole populations on the basis of epidemiological data.

**Keywords:** life span, evolution, aging, epidemiology.

## Vorzeitiges Sterben in molekularbiologischer Perspektive

In der molekularen Perspektive ist Sterben nur dann eindeutig als vorzeitig einzuordnen, wenn die Lebensspanne (a.) durch die inhärenten biologischen Rahmenbedingungen präzise vorgegeben ist und/oder (b.) durch Vorgänge abgekürzt wird, die eindeutig und gänzlich außerhalb der physiologischen Funktionsabläufe und Regelkreise des betroffenen Organismus liegen. Für den Menschen trifft die zweite Bedingung in der Regel immer dann zu, wenn der Tod durch äußere Ereignisse verursacht wird, z.B. Gewalteinwirkung, Verhungern oder tödliche Infektionskrankheiten. Aber ein solches vorzeitiges Sterben aufgrund äußerer Ursachen hat keine molekularbiologische Perspektive. Diese ergibt sich erst dann, wenn die Todesursachen im betroffenen Organismus selber liegen und auf die inhärenten biologischen Rahmenbedingungen zurückgeführt werden können; wenn z.B. zu entscheiden wäre, ob ein Sterbefall aufgrund eines Herzinfarktes oder einer bösartigen Tumorerkrankung vorzeitig oder rechtzeitig ist. Es ist zwar möglich, mit den Methoden der epidemiologischen Statistik für ein Kollektiv eine wahrscheinliche Lebenserwartung zu berechnen und die im Einzelfall tatsächlich erreichte Lebensspanne damit zu vergleichen. Aus solchen Ansätzen entspringen dann Erkenntnisse wie „Rau-

---

\* Address all communications to: Fritz Boege, Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf; e-mail: zentrallabor@med.uni-duesseldorf.de.

cher leben im Schnitt 10 Jahre weniger“. Aber daraus ergibt sich leider nicht die wesentlich interessantere Information, wie lange ein einzelnes Individuum tatsächlich zu leben gehabt hätte, wenn es nicht vorher einer tödlichen Krankheit zum Opfer gefallen wäre. Es stellt sich somit die Schlüsselfrage nach der inhärent vorgegebenen Lebensspanne eines Individuums, ihrer Determination durch organismale Gegebenheiten und ihrer Modulation durch die bereits abgelaufene Lebensführung.

Es gibt in der Natur viele Beispiele, wo sich diese Frage leicht beantworten lässt, wo die maximal mögliche Lebensspanne eines individuellen Organismus durch seine biologischen Rahmenbedingungen und genetischen Programme eindeutig festgelegt ist. Das Männchen der Gottesanbeterin z.B. stirbt programmgemäß, wenn es unmittelbar nach dem Geschlechtsakt von der Gottesanbeterin aufgefressen wird. Oder die Agave stirbt programmgemäß unmittelbar nachdem sie einmal geblüht hat. Hier gibt es eine eindeutige biologische Programmierung des Todeszeitpunktes, und deshalb kann auch zweifelsfrei entschieden werden, ob ein Sterben dieser Organismen recht- oder vorzeitig eintritt. Wenn man eine Agave abhacken würde bevor sie blühen konnte, würde sie vorzeitig sterben. Wenn ein Gottesanbeterinnen-Männchen vor dem Geschlechtsakt und von jemand anderem als der Artgenossin gefressen würde, wäre sein Tod vorzeitig. Beim Menschen liegen die Dinge anders. Die inhärenten biologischen Rahmenbedingungen geben hier kein programmatisches Lebensende vor, oder falls sie das tun, wissen wir davon nichts. Es ist weitgehend unbekannt, woran ein Mensch am Ende tatsächlich stirbt, wenn er vorher weder einen gewaltsamen Tod erleidet, noch verhungert, noch einer tödlichen Krankheit erliegt (Vijg and Campisi 2008). Wir haben natürlich eine intuitive Vorstellung, auf welchem Weg man sich einem solchen inhärent vorgegebenen Lebensende annähert. Hier spielen dieselben molekularen Mechanismen eine Rolle, die auch dazu führen, dass alle biologischen Funktionen des menschlichen Organismus mit zunehmendem Alter systematisch nachlassen, mit anderen Worten: der natürliche Alterungsprozess. Wer nicht vorher umkommt, stirbt schließlich am Alter. Aber wie und warum und vor allem wann passiert das?

Die moderne Medizin und ihre naturwissenschaftlichen Schwesterwissenschaften sind lange Zeit von einem weitgehend statischen Lebensentwurf ausgegangen (und die Gesundheitspolitik tut es bis heute): Der individuelle Organismus ist eine molekulare Maschine, die irgendwann entsteht (diesen Vorgang versteht man ziemlich genau) und dann immer weiter existiert (das ist die implizite Fehlannahme). Der Tod wird dementsprechend als Folge von Fehlfunktionen der Maschinerie aufgefasst, die man vermeiden oder reparieren kann. So liegen die Dinge wohl tatsächlich beim Röhrenwurm *Caenorabditis elegans* und verschiedenen anderen einfachen Organismen, aber eben nicht beim Menschen. Der menschliche Organismus hat keine kontinuierliche stoffliche Existenz. Mit wenigen Ausnahmen (Zähne, Augenlinsen) werden alle seine Teile

spätestens alle acht Jahre komplett ausgetauscht. Über diesen Zeitraum hinaus ist die Kontinuität einer individuellen menschlichen Existenz eigentlich nur durch nicht-Stoffliches definiert: (a) gespeicherte Information (Gedanken und Erinnerungen) und (b) ein Betriebssystem, das den Ablauf regelt und dafür sorgt, dass immer wieder alles repariert und ausgetauscht wird, dass der Status quo erhalten bleibt und fortlaufend an die wechselnden Bedürfnisse angepasst wird. Die Situation ist vergleichbar der elektronischen Identität eines Computerbenutzers, der über die Jahre hinweg seinen Schatz an Daten und Programmen von einer disponiblen Hardware zur nächsten trägt. Und wie in dieser Analogie, sind auch beim Menschen das organismale Betriebssystem und seine multiplen Kopiervorgänge die Achillesferse der Existenz.

Unser Betriebssystem heißt Genom. Es handelt sich um einen strukturierten Satz von ca. 20.000 Maschinenbefehlen (Gene), der in zwei bis vier Kopien auf einem chemischen Datenträger (Desoxyribonukleinsäure) abgelegt ist. So ein Genom befindet sich in jedem Hardwaremodul des Organismus (genannt Zelle). Ein Mensch besteht aus etwa 200 Milliarden Zellen. Jede muss sich im Laufe eines Lebens etwa 50 mal teilen. Dabei wird jedesmal auch das ganze Genom kopiert. Hinzu kommen zahllose Updates und Patches, die im Zuge der Anpassung einzelner Zellen an neue oder geänderte Aufgaben aufgespielt werden. Im Laufe eines Lebens wird so das Genom billionenfach kopiert und aktualisiert. Dabei schleichen sich Fehler ein, die seine Programmfunktion zunehmend beeinträchtigen und es schließlich zum Absturz bringen. Dieses jedem Computernutzer traurig bekannte Problem ist die zentrale Triebfeder der normalen Alterung und damit auch von altersassoziierten Dysfunktionen, wie der Kanzerogenese und den neurologischen und metabolischen Alterssyndromen. Wenn ein Homo sapiens nicht vorher vom Auto überfahren wird oder beim Bergsteigen in eine Gletscherspalte stürzt, dann führt die stetige Abnutzung und zunehmende Instabilität seines Genoms zur Vergreisung. Der terminale Absturz dieses Programms ist die innerlich vorgegebene Lebensbegrenzung. Diese Auffassung wird wesentlich durch die Beobachtung gestützt, dass alle Syndrome des Menschen, die mit vorzeitigem Altern einhergehen, von genetischen Defekten der Genom-Homöostase verursacht werden. Klassische Beispiele sind das Werner Syndrom (Mohaghegh et al. 2001) und das Hutchinson-Gilford Syndrom (Scaffidi and Misteli 2006). In diesen und weiteren Fällen kommt es zu einer beschleunigten betrieblichen Abnutzung des Genoms und in der Folge zu einer gegenüber dem statistischen Erwartungswert drastisch beschleunigten Alterung und Lebensverkürzung (Kipling et al. 2004; Martin 2005). Ganz ähnliche Phänomene kann man erzielen, wenn man in Mäusen die Genomerhaltungssysteme durch künstliche Mutationen schwächt (Hasty et al. 2003; Schumacher et al. 2009).

Leider kann die individuelle Lebenspanne nicht aus einem Verständnis der molekularen Grundlagen des natürlichen Alterungsprozesses heraus präzise prognostiziert werden. Das liegt daran, dass Altern ähnlich dem Wetter ein

multifaktoriell-chaotischer Prozess ist. Es folgt keinem Programm. Um das nachzuvollziehen benötigt man ein Verständnis der Entwicklung dieses Vorgangs. Warum hat die Evolution eine so ausgefeilte Kreation hervorgebracht, wie den *H. sapiens*, und dann nicht für ein nachhaltiges Funktionieren derselben gesorgt? Darwin selber bemerkt dazu lediglich: „Post-reproductive adults are of little to no utility“. Daraus ging wenig später die deterministische Altershypothese hervor, die postuliert, dass die Evolution ein genetisches Begrenzungsprogramm „Alterung“ geschaffen hat, weil durch eine Begrenzung der Lebensspanne die evolutionäre Fortentwicklung einer Spezies angetrieben und ihr Lebensraum geschont wird (Weismann 1889). Diese Hypothese trifft wohl für all solche Spezies zu, die sich nur einmal im Leben fortpflanzen und dann absterben (Gottesanbeterin, Agave). Für Spezies mit multiplen Reproduktionszyklen (wie z.B. den Menschen) trifft sie nicht zu, weil hier für die Entwicklung eines im postreproduktiven Lebensabschnitt aktiven genetischen Programms kein evolutionärer Selektionsdruck entstehen kann. Vielmehr steht zu erwarten, dass die Evolution hier immer nur den Lebensabschnitt optimiert, in dem die entsprechende Spezies erfolgreich dem Tod durch äußere Ursachen (Gefressenwerden, Verhungern) widersteht und sich weiter reproduziert. Indem nur dieser aktive, reproduktive Lebensabschnitt optimiert wird, können genetische Programme entwickelt oder zumindest toleriert werden, die im postreproduktiven Lebensabschnitt versagen oder sogar ungünstig wirken. Das nennt man die antagonistische Pleiotropie der Evolution (Medawar 1952). Auch werden allenthalben konstruktive Kompromisse (trade-offs) eingegangen, die Ressourcen und Lebenskraft in den reproduktiven Lebensabschnitt verschieben und somit tendenziell immer zuungunsten der Langlebigkeit ausfallen (Kirkwood 1977). Die maximal mögliche Lebensspanne einer Spezies ist in dieser Modellvorstellung vor allem durch deren inhärente Fähigkeit bestimmt, dem Tod durch äußere Ursachen zu entgehen und damit den reproduktiven Lebensabschnitt zu verlängern (Bowles 1998). Passend dazu ist die Lebenserwartung von Spezies generell mit dem Erfolg ihrer Individuen in der globalen Fresskonkurrenz korreliert. Langlebigkeit geht grundsätzlich mit Eigenschaften einher, die Vorteile in der Fresskonkurrenz bringen (hohe Intelligenz und Panzerung) oder konkurrenzärmere Lebensräume erschließt (Fliegen). So wird z.B. bei vergleichbarer Größe eine Meise 20 mal so alt wie eine Maus, eine Schildkröte 100 mal so alt wie ein Meerschweinchen, und bestimmte pelagische Seevögel scheinen in den durch systematische Beobachtungen erfassten Zeiträumen überhaupt nicht merkbar zu altern.

Nach heutiger Überzeugung trifft diese stochastische Alternshypothese auf das menschliche Altern in weiten Teilen zu. Somit resultiert der menschliche Alterungsprozess aus der zufälligen und unsystematischen Akkumulation ungünstiger Einzelereignisse. Der dadurch schlussendlich (zeitgerecht) verursachte Tod manifestiert sich zu einem unvorhersehbaren Zeitpunkt an einer unvorhersehbaren Prädilektionsstelle (Kirkwood 2005). Er ist lediglich eine Art

Kollateralschaden des Lebens. Nachdem sich aus diesem chaotischen Vorgang keine präzisen Vorhersagen des intrinsisch vorgegeben Todeszeitpunktes ableiten lassen, gibt es in der molekularbiologischen Perspektive auch keinen rechten Todeszeitpunkt und kein vorzeitiges Sterben. Bei der Entwicklung des Menschen bestand kein Interesse an seiner Lebenserwartung, sondern nur an seiner Zeugungskraft und Gebärfähigkeit. Der Rest der kurzen Pause zwischen Geburt und Tod (die glückliche Zeit wenn die Kinder aus dem Haus sind) ist leider auch aus der molekularen Perspektive ein irrelevantes Intermezzo.

## References

- Bowles, J. T. 1998. The evolution of aging: a new approach to an old problem of biology. *Med Hypotheses* 51: 179-221.
- Hasty, P., J. Campisi, J. Hoeijmakers, H. van Steeg, and J. Vijg. 2003. Aging and genome maintenance: lessons from the mouse? *Science* 299: 1355-9.
- Kipling, D., T. Davis, E.L. Ostler, and R.G. Faragher. 2004. What can progeroid syndromes tell us about human aging? *Science* 305: 1426-31.
- Kirkwood, T. B. 1977. Evolution of ageing. *Nature* 270: 301-4.
- Kirkwood, T. B. 2005. Understanding the odd science of aging. *Cell* 120: 437-47.
- Martin, G. M. 2005. Genetic modulation of senescent phenotypes in Homo sapiens. *Cell* 120: 523-32.
- Medawar, P. 1952. *An Unsolved Problem of Biology*. Lewis, London.
- Mohaghegh, P., J.K. Karow, R.M. Brosh Jr., V.A. Bohr, and I.D. Hickson. 2001. The Bloom's and Werner's syndrome proteins are DNA structure-specific helicases. *Nucleic Acids Res.* 29: 2843-9.
- Scaffidi, P., and T. Misteli. 2006. Lamin A-dependent nuclear defects in human aging. *Science* 312: 1059-63.
- Schumacher, B., J.H. Hoeijmakers, and G.A. Garinis. 2009. Sealing the gap between nuclear DNA damage and longevity. *Mol Cell Endocrinol.* 299: 112-7.
- Vijg, J., and J. Campisi. 2008. Puzzles, promises and a cure for ageing. *Nature* 454: 1065-71.
- Weismann, A. 1889. *Essays upon Heredity and Kindred Biological Problems*. Clarendon Press, Oxford.