

Altern: Warum eigentlich?

Von Silvan Urfer. Erstpublikation im IWCS-Bulletin 67/12.

Warum altern wir? Der Prozess, in dem aus einer befruchteten Eizelle ein erwachsenes Lebewesen entsteht, ist schon fast unendlich komplex – ein Organismus, der eine derart schwierige Aufgabe meistern kann, sollte doch eigentlich keine Probleme damit haben, sich dauerhaft funktionsfähig zu erhalten. Dass dem in der Praxis nicht so ist, wissen wir alle. Warum das so ist, ist Gegenstand aktueller Forschung.

Warum altern wir verschieden schnell? Ein erwachsener Mensch und ein Irish Wolfhound sind ungefähr gleich gross und haben ungefähr dieselbe Stoffwechselaktivität, aber der Mensch lebt durchschnittlich etwa zehn bis zwölf mal länger als der Hund. Wer ein paar Veteranenklassen gesehen hat, wird auch feststellen, dass verschiedene Zuchtlinien unserer Rasse verschieden schnell altern: Da sieht man siebenjährige Hunde, die uralt aussehen, neben Zehnjährigen, die in besserer Form sind als ihre um drei Jahre jüngeren Kollegen. Vieles davon ist genetisch bedingt, einiges eine Folge von Umwelt und Zufall. Manches lässt sich züchterisch beeinflussen, und zwar im Guten wie im Schlechten. Dass die wenigsten Züchter bewusst auf den Phänotyp „Alterungsprozess“ selektieren ändert nichts daran, dass fast alle es unbewusst tun. Davon später mehr.

Ich masse mir nicht an, die Frage nach dem Warum und Wie des Alterns in diesem Artikel vollständig beantworten zu können – daran beissen sich aktuell ganze Horden von Wissenschaftlern die Zähne aus. Hier möchte ich Ihnen eine kurze Übersicht über die theoretischen und praktischen Überlegungen zum Altern geben, die in der Wissenschaft derzeit diskutiert werden und darlegen, inwieweit sie auf den Irish Wolfhound und seine Zucht anwendbar sein könnten.

Die blinde Evolution

Der grosse Biologe J.B.S. Haldane hat einmal gesagt, dass nichts in der Biologie sinnvoll ist, wenn man es nicht vom evolutionären Standpunkt aus betrachtet („*Nothing in biology makes sense except in light of evolution*“). Wenn wir heute ein biologisches Merkmal beobachten, können wir darum sehr sicher sein, dass es für die davon betroffenen Tiere und Pflanzen in der Vergangenheit einen evolutionären Vorteil mit sich brachte. Ein derart universelles Phänomen wie das Altern sollte also gemäss dieser Theorie einen evolutionären Vorteil mit sich bringen.

Allerdings ist die Idee, dass der Alterungsprozess unbedingt evolutionär vorteilhaft sein muss, so auch wieder nicht korrekt. Als Beispiel können wir einen Blick auf die Krankheit *Chorea Huntington* („Veitstanz“) werfen: ein einfach autosomal dominantes Merkmal beim Menschen, das immer tödlich ist. Man fragt sich also, warum eine solche Krankheit nicht schon längst evolutionär aus unserer Spezies eliminiert worden ist. Die Antwort ist einfach: Die ersten Symptome der Krankheit erscheinen normalerweise zwischen vierzig und fünfzig Jahren, also zu einem Zeitpunkt, wo der betroffene Mensch bereits Kinder hat.

Dasselbe gilt vermutlich auch für das Altern: Was mit einem Organismus geschieht, nachdem er Nachkommen hatte, sieht die Evolution nicht – sie ist in dieser Hinsicht quasi blind. Die Tatsache, dass alle höheren Lebewesen altern ist also nicht unbedingt ein Hinweis darauf, dass Altern im Prinzip vorteilhaft ist – lediglich darauf, dass keine Selektion gegen das Altern stattfindet, solange man nur früh genug möglichst viele Nachkommen in die Welt setzt.

Trotzdem darf und soll man sich nach wie vor fragen, warum wir denn alle altern – immerhin ist „keine Selektion dagegen“ ja nicht gleichbedeutend mit „Selektion dafür“. Es gibt beim Menschen vermutlich auch keine Selektion gegen Glatzen, aber trotzdem werden wir nicht alle kahl. Auch beim Irish Wolfhound gibt es keine Selektion gegen grau gestromte Hunde, und trotzdem gibt es auch andere Farben. Ein derart universeller Prozess wie das Altern muss also noch weitere Gründe haben. Das bringt uns zum nächsten Kapitel.

Zuviel des Guten

Von Pleiotropie spricht man, wenn ein einzelnes Gen mehr als eine Wirkung auf den Organismus hat. Sind diese Wirkungen gegeneinander gerichtet, so spricht man von *antagonistischer Pleiotropie*. Sie ist für das moderne Verständnis des Alterns von zentraler Bedeutung, so dass ich trotz ihres Namens etwas näher auf sie eingehen werde.

Das Ziel der Evolution ist wie gesagt eine möglichst effiziente Fortpflanzung: Wer mehr Nachkommen hat, hat evolutionär Erfolg, und die dafür verantwortlichen Gene haben die bessere Chance, auch nach mehreren Generationen noch im Genpool einer Art zu existieren.

Als Extremfall betrachten wir die australischen Breitfuss-Beutelmäuse (*Antechinus* spp.) Sie pflanzen sich nur einmal im Jahr fort: Die Männchen paaren sich zur Paarungszeit extrem häufig mit den Weibchen, und zwar so lange und oft, dass sie am Ende der Saison wortwörtlich alle vor Stress und Erschöpfung tot umfallen. Die Gene, die sie sich erfolgreich fortpflanzen lassen, haben also gleichzeitig zur Folge, dass ihre Gesundheit ruiniert wird und sie allesamt sehr früh sterben. Diese Mäuse sind ein Paradebeispiel für antagonistische Pleiotropie: Gene, die eine frühe und intensive Fortpflanzung begünstigen, können für das weitere Überleben von Nachteil sein. Trotzdem selektiert die Evolution diese Gene, weil sich evolutionärer Erfolg über die Anzahl der Nachkommen definiert.

Die Breitfuss-Beutelmaus ist ein extremes Beispiel für einen Prozess, der in etwas weniger dramatischer Form bei allen höheren Lebewesen vorkommt: So helfen z.B. Wachstumshormone in der Jugend bei der körperlichen Entwicklung und sorgen für starke Muskeln, sind aber im Alter ein Risikofaktor für Zuckerkrankheit und Krankheiten wie etwa Akromegalie. Geschlechtshormone wie z.B. das Testosteron fördern das Muskelwachstum und das generelle Wohlbefinden, erhöhen aber langfristig das Risiko von Herzinfarkten und Schlaganfällen. Die Regeneration von Organen aus Stammzellen hilft bei deren Reparatur im Falle von Verletzungen, erhöht aber gleichzeitig langfristig das Krebsrisiko. Das Verschwinden des Thymus im frühen Erwachsenenalter beugt autoimmunen Erkrankungen vor, vermindert aber im Alter die Leistungsfähigkeit des Immunsystems. All das sind Beispiele für

antagonistische Pleiotropie: Merkmale, die in der Jugend von Vorteil sind und damit evolutionär selektiert werden, sind über längere Zeit ein Nachteil und führen zu den Veränderungen, die insgesamt den Alterungsprozess ausmachen. Altern kann also insgesamt als eine Folge von „zuviel des Guten“ umschrieben werden.

Altern für Gross und Klein

Die antagonistische Pleiotropie erklärt also, warum der Alterungsprozess universell ist: Die Selektion erfolgt indirekt über Merkmale, die in der Jugend für die Fortpflanzung von Vorteil sind, aber über längere Zeit nachteilig wirken. Das erklärt einleuchtend, warum ausnahmslos alle höheren Tiere altern. Trotzdem gibt es zwischen verschiedenen Tierarten und auch innerhalb derselben Tierart bedeutende Unterschiede:

Wir wissen zum Beispiel, dass ein Labrador mit zehn Jahren alt ist, ein Pferd mit zwanzig Jahren und ein Elefant erst weitaus später. Allerdings wissen wir auch, dass ein sieben Jahre alter Yorkie biologisch jünger ist als ein Irish Wolfhound gleichen Alters. Diese Beobachtungen können wir in zwei Faustregeln verallgemeinern:

- 1. Im Vergleich zwischen verschiedenen Tierarten altern kleinere Tiere schneller als grosse.**
- 2. Innerhalb derselben Tierart altern grössere Tiere schneller als kleine.**

Für diesen scheinbaren Widerspruch gibt es verschiedene Erklärungsmodelle. Die verbreitetste Erklärung ist die *Rate-of-Living*-Theorie (Rubner 1908): Sie besagt, dass die maximale Lebensdauer einer Zelle durch die Akkumulation von giftigen Abfallprodukten und Schäden in der DNA begrenzt wird. Je nachdem, wie schnell der Stoffwechsel eines Organismus läuft, geschieht diese Einlagerung mehr oder weniger schnell, und das Tier altert darum auch mehr oder weniger schnell.

Die *Rate-of-Living*-Theorie erklärt insgesamt ziemlich gut, warum grössere Arten im Schnitt langsamer altern als kleine: Der Metabolismus eines Pferdes oder eines Elefanten läuft langsamer als derjenige einer Maus oder eines Hundes, also haben Pferde oder Elefanten im Schnitt eine längere Lebenserwartung als Mäuse oder Hunde. Diese Theorie lässt sich auch experimentell bestätigen: Fruchtfliegen, die in kühler Umgebung gehalten werden, so dass ihr Stoffwechsel langsamer läuft, leben im Schnitt länger als Fruchtfliegen in warmer Umgebung. Mäuse, Affen und Hunde, die eine strenge Diät mit nur wenigen Kalorien erhalten, haben eine tiefere Körpertemperatur und einen langsameren Stoffwechsel als ihre normal gefütterten Artgenossen und leben wesentlich länger als diese.

Auch die Tatsache, dass innerhalb derselben Art grosse Tiere schneller altern als kleine, ist durch diese Theorie erklärbar: Während des Wachstums läuft der Stoffwechsel schneller als beim Erwachsenen. Grosse Individuen wachsen schneller und länger als kleine, erbringen also mithin während des Wachstums eine grössere Stoffwechselleistung. Dadurch ist in ihren Zellen am Ende des Wachstums bereits mehr Schaden vorhanden als bei kleinen Individuen, und entsprechend ist ihre Lebensdauer im Vergleich zu ihren kleineren Artgenossen kürzer.

Ein Beleg für diese Theorie ist beispielsweise die Tatsache, dass der altersbedingte Graue Star bei grossen Hunderassen wesentlich häufiger vorkommt als bei kleinen Hunderassen desselben Alters. Ein weiterer Beleg ergibt sich daraus, dass die Zellen junger ausgewachsener Hunde in einer Zellkultur bei grossen Hunden nach weniger Zellteilungen absterben als bei kleinen Hunden, also am Ende des Wachstums weniger Reserven haben als die Zellen kleiner Hunderassen.

Der kleine Unterschied

Die *Rate-of-Living*-Theorie ist also ein nützliches und logisches Erklärungsmodell für die beobachteten Zusammenhänge zwischen Grösse und Lebenserwartung. Leider hat sie aber einen Haken: Es gibt diverse Tierarten, die sich nicht an sie halten.

Ein Opossum ist beispielsweise etwa gleich gross wie eine Katze oder ein kleiner Hund, stirbt aber nach weniger als zwei Jahren an Altersschwäche. Die Küstenmäuse der Gattung *Peromyscus* sind etwa gleich gross wie unsere Haus- und Labormäuse, leben aber doppelt so lange. Der Nacktmull *Heterocephalus glaber* ist etwa so gross wie ein Meerschweinchen, lebt aber über 30 Jahre. Die Fledermaus *Myotis brandti* wiegt etwa 7 Gramm und kann über 40 Jahre alt werden. Die Muschel *Arctica islandica* schliesslich wiegt um die 50 Gramm und hat ein dokumentiertes Rekordalter von über 500 Jahren!¹

Lassen wir das letzte Beispiel einmal beiseite und bleiben wir bei den Säugetieren – bereits diese Beispiele zeigen nämlich deutlich, dass die *Rate-of-Living*-Theorie nicht als Erklärung dafür ausreicht, warum verschiedene Arten verschieden schnell altern. Ebenso wenig erklärt sie, warum verschiedene Irish-Wolfhound-Zuchtlinien verschieden schnell zu altern scheinen.

Wir können uns die Frage nach dem Warum auf zwei verschiedene Arten stellen: Welche Unterschiede im Stoffwechsel bestehen zwischen lang- und kurzlebigen Arten? Und warum haben diese Unterschiede sich im Lauf der Evolution entwickeln können?

Betrachten wir den Stoffwechsel von kurz- und langlebigen Arten, so stellen wir fest, dass die Proteine in den Zellen langlebiger Arten stabiler sind als in denen von kurzlebigeren, dass sie also auf Schäden weniger empfindlich reagieren. Besonders die Proteine im Zellkern sind bei langlebigen Arten tendenziell weitaus stabiler, also gegen die Anhäufung von Schäden im Verlauf des Lebens weniger empfindlich. Diese Varianten in der Proteinstruktur sind genetisch gesteuert – es gibt also eine genetische Grundlage dafür, warum manche Tiere schneller und manche langsamer altern. Daraus folgt übrigens auch, dass solche Unterschiede in der Proteinstruktur zur unterschiedlichen Geschwindigkeit des Alterns innerhalb derselben Art beitragen könnten.

¹ Für weitere Vergleiche der Lebenserwartung verschiedener Tierarten empfehle ich übrigens die Webseite von João Pedro de Magalhães: <http://genomics.senescence.info/species/index.html>

Fressen und gefressen werden

Die evolutionäre Sichtweise ist etwas komplizierter: Wie wir bereits weiter oben gesehen haben, ist eine längere Lebensdauer der Evolution grundsätzlich egal, solange ein Tier nur genügend früh möglichst viele Nachkommen hat. Weil die meisten Tiere in freier Wildbahn keines natürlichen Todes sterben, sondern von Beutegreifern getötet und gefressen werden, ist es für sie evolutionär von Vorteil, möglichst früh im Leben möglichst viele Nachkommen zu produzieren.

Wie wir aber ebenfalls weiter oben gesehen haben, führen die Gene, die in jungem Alter von Vorteil für Fitness und Fruchtbarkeit sind, mit zunehmendem Alter durch antagonistische Pleiotropie vermehrt zu Nachteilen für ein Tier – ein solches Tier altert also schneller als eines, das in jungem Alter vielleicht etwas weniger fit und/oder fruchtbar ist.

Allerdings kann es natürlich auch ein Vorteil sein, wenn ein Tier länger lebt und sich dadurch länger fortpflanzen kann: Je nachdem kann durch eine längere fruchtbare Lebenszeit der Nachteil wettgemacht werden, der sich aus der dadurch bedingten geringeren Fruchtbarkeit pro Reproduktionszyklus ergibt. Bei solchen Tieren kann man eine weniger ausgeprägte antagonistische Pleiotropie und dadurch eine längere durchschnittliche Lebensdauer erwarten. Diese Strategie kann also evolutionär sinnvoll sein – aber nur dann, wenn der Druck durch Raubtiere auf die Tierart nicht besonders stark ausgeprägt ist, weil die evolutionären Vorteile der längeren fruchtbaren Periode ansonsten durch einen frühen gewaltsamen Tod zunichte gemacht werden.

Ein Beispiel dafür ist wieder das Opossum: Dr. Austad hat die maximale Lebenserwartung von Opossums auf dem Festland mit derjenigen von Opossums verglichen, die seit mindestens 5000 Jahren isoliert auf einer Insel ohne natürliche Feinde leben. In freier Wildbahn hat so gut wie kein Opossum mehr als einen Wurf im Leben, da der Druck durch Beutegreifer auf die Art sehr hoch ist. Auf der Insel dagegen haben die Opossums keine natürlichen Feinde, so dass mehr Individuen einen zweiten Wurf haben als auf dem Festland – die Gene für Fruchtbarkeit im zweiten Lebensjahr sind also unter diesen Umständen ein evolutionärer Vorteil.

Hält man nun Opossums aus beiden Populationen in Gefangenschaft und misst ihre Fruchtbarkeit und ihre natürliche Lebenserwartung, so stellt man fest, dass die Opossums aus der Inselpopulation im Durchschnitt kleinere Würfe haben, aber dafür um ein Drittel länger leben als die Opossums vom Festland. Die natürliche Selektion auf einen zweiten Reproduktionszyklus vermindert also die Fruchtbarkeit pro Zyklus, verlängert aber gleichzeitig die Lebensdauer. Die Festlandopossums, die einem hohen Druck durch Beutegreifer ausgesetzt sind, fahren mit einem einzigen, aber dafür grösseren Wurf evolutionär besser als ihre Artgenossen aus der Inselpopulation, bei denen zwei kleinere Würfe besser sind als ein grosser, der insgesamt aber aus weniger Jungen besteht als die zwei kleineren Würfe.

Dieser Mechanismus ist auch dafür verantwortlich, dass Küstenmäuse, die von Natur aus auf kleinen Inseln mit nur wenigen natürlichen Feinden verbreitet sind, im Durchschnitt doppelt so lange leben wie unsere Hausmäuse auf dem Festland. Auch der Nacktmull lebt dauerhaft unterirdisch und ist daher vor Beutegreifern besser

geschützt als das Meerschweinchen (beim Nacktmull ist übrigens auch interessant, dass in den mehreren Tausend bisher untersuchten Kadavern noch nie ein Tumor gefunden wurde). Fledermäuse sind durch ihre Lebensweise vor Schlangen und anderen Tieren sicher, die am Boden lebende Kleinnager jagen und ausserdem bedingt durch die Notwendigkeit des Fliegens zu relativ kleinen Würfen gezwungen, so dass eine längere fruchtbare Periode für sie evolutionär von Vorteil ist. Die Muschel *Arctica islandica* schliesslich lebt in der Tiefsee, wo es kaum Raubtiere gibt, so dass sie mit zunehmender Lebensdauer immer mehr Nachkommen produzieren kann und die dabei vergleichsweise kleinere Anzahl Nachkommen pro Zyklus durch die Anzahl der Zyklen bei weitem ausgeglichen wird.

Wir fassen also zusammen:

- 1. Der Alterungsprozess verläuft bei denjenigen Arten schneller, die schon im jungen Alter einem höheren Selektionsdruck ausgesetzt sind und die sich deswegen jung fortpflanzen müssen.**
- 2. Unter Bedingungen, in denen Fruchtbarkeit auch später im Leben von Vorteil ist, entwickeln Tiere einen langsameren Alterungsprozess.**

Diese Voraussagen lassen sich auch experimentell bestätigen: Züchtet man beispielsweise im Labor Fruchtfliegen (durchschnittliche Lebenserwartung: 14 Tage) und lässt sie sich erst ab dem Alter von 2 Wochen vermehren, so verringert sich durch diese Selektion zwar die Anzahl Eier pro Gelege, aber gleichzeitig verdoppelt sich die Lebenserwartung der Fliegen innerhalb von nur 13 Generationen! (Michael Rose) Der zugrunde liegende evolutionäre Mechanismus ist wie gesagt die antagonistische Pleiotropie: Grössere Fruchtbarkeit in jüngerem Alter bedingt schnelleres Altern später im Leben.

Übrigens spielt dieser Mechanismus vermutlich auch bei der unterschiedlichen Lebenserwartung zwischen grossen und kleinen Arten eine Rolle: Grössere Arten haben weniger natürliche Feinde; sie sind in ihrer Umgebung weniger dicht verteilt und darum auch weniger anfällig für Krankheiten. Dadurch verringert sich der Selektionsdruck, und eine grössere Zahl von Fortpflanzungszyklen ist für solche Arten evolutionär von Vorteil, was wiederum zur Evolution einer längeren Lebenserwartung führt.

Schlussendlich liefert dieser Mechanismus auch eine Erklärung dafür, warum wir Menschen im Durchschnitt älter werden als Elefanten, obschon wir wesentlich kleiner sind: Beutegreifer sind für uns dank unserer Technologie (vom Faustkeil bis zum Jagdgewehr) schon seit Jahrtausenden keine allzu grosse Bedrohung mehr – von unserer modernen Medizin gar nicht erst zu reden.

Folgerungen auf die Irish Wolfhound-Zucht

Betrachten wir nach diesen Überlegungen die Situation beim Irish Wolfhound, so stellen wir fest, dass in unserer Rasse diverse Erbkrankheiten vorkommen, die erst dann Symptome zeigen, wenn die Mehrzahl der Hunde bereits Nachkommen und/oder einen Championtitel gewonnen haben (Kardiomyopathie, Knochenkrebs, Epilepsie etc.) – Krankheiten also, gegen die ein Züchter, der primär auf

Ausstellungserfolge und Welpen aus ist, nicht zu selektieren braucht. Aber auch Züchter, denen die Gesundheit ihrer Hunde wichtig ist, können nicht immer sicher sein, dass ihre Zuchttiere nicht vielleicht mit vier oder fünf Jahren herzkrank werden oder Epilepsie entwickeln. Weil die Fruchtbarkeit unserer Hunde mit der Zeit abnimmt, züchten sie trotzdem schon in einem früheren Alter, und wenn dann später Probleme auftauchen, haben sie den Salat.

Wenn also manche Züchter ihre Rüden und Hündinnen so jung wie möglich zur Zucht einsetzen, weil sie befürchten, dass sie später keinen Wurf mehr haben können, so selektieren sie damit unbewusst auf eine hohe Fruchtbarkeit in jungem Alter – und somit, ebenso unbewusst, durch die antagonistische Pleiotropie auf eine schlechte Lebenserwartung. Dasselbe gilt vermutlich auch für Züchter, deren Hunde schon mit 18 Monaten voll ausgewachsen erscheinen: Wer schnell erwachsen, fit und fruchtbar wird, altert im Durchschnitt auch schneller. Durch die Selektion auf frühe Fruchtbarkeit und schnelles Erwachsenwerden, bei der die Hunde schon mit zwei Jahren zu Champions werden, verkürzen wir vermutlich die Lebenserwartung unserer Rasse immer weiter. Dadurch steigt wiederum der Anreiz, seine Hunde noch früher zur Zucht zu verwenden; das führt zur Selektion auf noch bessere Fruchtbarkeit im jungen Alter – und wir schaffen eine Situation, in der die schlechte Lebenserwartung beim Irish Wolfhound quasi zu einem sich selbst verstärkenden Prozess wird: ein Teufelskreis!

Würden wir nur noch mit Hunden über dem Alter von fünf Jahren züchten, wäre zumindest das Problem der DCM innert ein bis zwei Generationen gelöst. Bei Knochenkrebs und Epilepsie dürfte es etwas länger dauern, da ihr Erbgang komplexer ist.

Da wir realistischlicherweise nicht erwarten können, dass die Züchter eine solche Methode weiter verfolgen werden, sollten wir alternativ die antagonistische Pleiotropie berücksichtigen: Hunde, die schon früh reif und erwachsen aussehen, sind vermutlich für die Selektion auf Langlebigkeit weniger wertvoll als solche, die erst im Alter von vier oder fünf Jahren voll ausgewachsen aussehen. Rüden und Hündinnen, die noch in einem fortgeschrittenen Alter Würfe haben, sind für die Selektion auf Langlebigkeit vermutlich wertvoller als alte Rüden, deren Sperma man mit zwei oder drei Jahren eingefroren hat. Durch die Selektion auf Fruchtbarkeit auch noch im fortgeschrittenen Alter können wir erwarten, dass wir durch eine Reduktion der antagonistischen Pleiotropie die Lebenserwartung unserer Hunde verbessern können. Ich will nicht behaupten, dass wir dabei wie bei den Fruchtfliegen innert 13 Generationen die Lebenserwartung beim Irish Wolfhound verdoppeln können – aber eine signifikante Verbesserung gegenüber der heutigen, miserablen Situation sollte man bei diesem Vorgehen schon erwarten können.