



Ludger Rensing  
Volkhard Rippe

# Altern

Zelluläre und molekulare Grundlagen,  
körperliche Veränderungen und  
Erkrankungen, Therapieansätze

**Altern**

Ludger Rensing  
Volkhard Rippe

# Altern

Zelluläre und molekulare Grundlagen, körperliche  
Veränderungen und Erkrankungen, Therapieansätze

**Ludger Rensing**  
Institut für Zellbiologie, Biochemie und  
Biotechnologie  
Universität Bremen  
Bremen  
Deutschland

**Volkhard Rippe**  
Zentrum für Humangenetik  
Universität Bremen  
Bremen  
Deutschland

ISBN 978-3-642-37732-7      ISBN 978-3-642-37733-4 (eBook)  
DOI 10.1007/978-3-642-37733-4

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

### **Springer Spektrum**

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

*Planung und Lektorat:* Frank Wigger, Dr. Meike Barth

*Redaktion und Index:* Dr. Bärbel Häcker

*Einbandentwurf:* deblik, Berlin

*Grafiken:* Volkhard Rippe

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier

Springer Spektrum ist eine Marke von Springer DE. Springer DE ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Science+Business Media  
[www.springer-spektrum.de](http://www.springer-spektrum.de)

## Vorwort

---

Was sind die wichtigsten Ziele dieses Buchs? Wichtig war uns, am Beispiel des Menschen die kausalen Verbindungen zwischen den messbaren Alterungserscheinungen und den zugrundeliegenden Veränderungen in Genen, Zellen und in deren Kommunikationssystemen aufzuzeigen. Ein solcher Ansatz ist für die weitere Entwicklung der Medizin von entscheidender Bedeutung und heute schon deutlich ausgeprägt. Das zeigt sich an einem Fach wie »Molekulare Medizin«, die inzwischen an vielen Universitäten in Deutschland gelehrt wird. Erkennbar ist dieser Ansatz auch an der Entwicklung zahlreicher Pharmaka (*targeted therapies*), die bestimmte Enzyme oder andere Zellbestandteile beeinflussen. Beide Entwicklungen zeigen, dass die Kenntnisse über kausale Mechanismen der Alterung die Vorsorge und Therapie zahlreicher Alterskrankheiten verbessern können. Wir haben versucht, diese Zusammenhänge an elf menschlichen Funktionssystemen aufzuzeigen.

Bevor wir jedoch die verschiedenen Funktionssysteme besprechen, steht in ► Kap. 1 folgende Frage im Vordergrund: Warum altern Pflanzen, Tiere und der Mensch artspezifisch unterschiedlich schnell, sodass die mittleren Lebensdauern zwischen Tagen, Jahrzehnten und Jahrhunderten variieren? Welche Faktoren waren (sind) in der Evolution für diese Unterschiede verantwortlich und welche Zusammenhänge gibt es zwischen Langlebigkeit, Größe des Organismus und Zahl der Nachkommen?

Darauf folgt eine Übersicht über den gegenwärtigen Stand der Altersforschung und die wichtigsten Alterstheorien (► Kap. 2). Darin wird die Theorie der Schadensakkumulation behandelt, zu der es viele Daten gibt. Außerdem wird die Theorie der Verkürzung der Chromosomenenden (Telomere) diskutiert, die oft in teilungsaktiven Geweben beobachtet wird. Wir diskutieren auch die Rolle bestimmter Stoffwechselwege, die z. B. durch eine Kalorienrestriktion beeinflussbar sind, sowie die Funktion von (Langlebigkeits-)Genen und epigenetischen Faktoren. Wahrscheinlich sind die meisten der genannten Mechanismen an den Alterungsprozessen in den verschiedenen Funktionssystemen beteiligt. Sie können aber nicht die spezifischen Alterungserscheinungen hinreichend erklären, die wir in den sich anschließenden Kapiteln darstellen.

Die Haut wird in ► Kap. 3 behandelt, ► Kap. 4 behandelt das Knochenskelett, ► Kap. 5 die quer gestreifte Muskulatur, ► Kap. 6 Kreislauf und Lunge, ► Kap. 7 das Immunsystem, ► Kap. 8 das Verdauungssystem, ► Kap. 9 das Ausscheidungssystem, ► Kap. 10 Sexualität und Fortpflanzung, ► Kap. 11 das Hormonsystem, ► Kap. 12 das Zentralnervensystem und ► Kap. 13 die Sinnesorgane. In diesen Kapiteln stellen wir jeweils eine kurze Übersicht über die normalen Funktionen des Systems voran, dann folgt ein beschreibender Abschnitt über die altersabhängigen Veränderungen und Erkrankungen. Der sich anschließende Abschnitt ist dann neuen Informationen über die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen gewidmet. Abschließend gehen wir auf einige medizinische Aspekte von Alterserkrankungen ein: auf Diagnosen, vorbeugende Maßnahmen und therapeutische Ansätze, die ja im Zusammenhang mit den Mechanismen stehen.

Im letzten Kapitel (► Kap. 14) diskutieren wir die Frage, wodurch die Korrelation zwischen Alter und dem Auftreten der meisten Krebsarten zustande kommt und welche äußeren und inneren Faktoren dabei mitwirken. Alle Kapitel haben wir zum besseren Verständnis mit zahlreichen Abbildungen und Übersichtstabellen ausgestattet.

An welche Zielgruppen richtet sich dieses Buch?

- An Mediziner unterschiedlicher Fachrichtungen, die aufgrund der demographischen Entwicklung immer mehr ältere Patienten und deren Alterskrankheiten bzw. Multimorbiditäten behandeln. Wünschenswert wäre dabei eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Fachärzten, Geriatern und Altersforschern (Gerontologen). Ein solches Konzept (Simm 2011) ist zurzeit meist noch eine Wunschvorstellung. Vielleicht kann dieses Buch zu einer solchen Zusammenarbeit beitragen.
- An Medizinstudenten und -studentinnen, die sich verstärkt mit den molekularen pathophysiologischen Ursachen von Erkrankungen auseinandersetzen.
- An Biologen, die sich fachlich/experimentell mit den Fragen der Alterungsprozesse bei Pflanzen, Tier und Mensch beschäftigen.
- An interessierte Fachkräfte und Betreuer bei der Pflege alter Menschen.
- An Menschen, die ihre eigenen Alterungserscheinungen und -beschwerden besser verstehen wollen.

Die im Buch angesprochenen vorbeugenden und therapeutischen Ansätze bei Altersbeschwerden könnten mit dazu beitragen, ein »gesundes Altern« zu realisieren.

Simm A (2011) Geriatrie: eine Einführung aus gerontologischer Sicht. Dtsch Med Wochenschr 136:2549–2553

**Ludger Rensing**

**Volkhard Rippe**

Überschattet wurde die Arbeit an diesem Buch durch den Tod meines geschätzten Mentors und Freundes Professor Dr. Ludger Rensing. Mit ihm verliert die Universität Bremen einen wichtigen Vertreter der deutschen Zellbiologie und engagierten Reformers der universitären Lehre. In all den Jahren unserer Zusammenarbeit habe ich seine herzliche Art und vor allem seine fachliche Kompetenz hoch geachtet. Alle, die ihn kennen durften, haben seine ganz besondere Ausstrahlung und Hilfsbereitschaft geschätzt. Wir verlieren einen Menschen, der sich mit viel Energie für Forschung und Wissenschaft eingesetzt hat.

Nach gründlicher Durcharbeitung der Manuskripte und deren Durchsicht starb Professor Dr. Ludger Rensing im März 2013. Die Veröffentlichung hat er leider nicht mehr erleben können.

**Volkhard Rippe**

## Danksagung

---

Unser ganz besonderer Dank gilt Frau Ulrike Nagler-Timm, die über Jahre das Manuskript und seine überaus zahlreichen Versionen geschrieben und uns im Hinblick auf verständliche Formulierungen, korrekte Schreibweise und Zeichensetzung sehr unterstützt hat. Darüber hinaus hat sie die umfangreiche Literatur für uns ausgedruckt.

Unser herzlicher Dank gilt außerdem meiner Tochter und vielen Freunden und Kollegen, die einzelne Kapitel durchgesehen und kritisch kommentiert haben: Dr. med. Dietmar Borowski, Dr. med. Matthis Gutwinski, Dr. med. Christian Könecke, Dr. med. Bernd Köster, Dr. rer. nat. Kathrin Maedler, Dr. med. Wilhelm Ripke, Dr. med. Anne Rensing-Ehl und Prof. Dr. rer. nat. Michael Koch. Herzlichen Dank auch an die Kollegen, die an einzelnen Kapiteln mitgewirkt haben: Prof. Dr. med. Johann Ockenga (► Kap. 5) und Dr. rer. nat. Saadat Mohsenzadeh (► Kap. 10).

Für die Mitarbeit an der Fertigstellung der Abbildungen danken wir Katharina Stein, Valentina Adam, Lea Meyer und Sabrina Dorschner. Schließlich ein herzlicher Dank an Frank Wigger und das Team des Spektrum/Springer-Verlags.

Ein besonderer Dank gilt meiner Frau Roswitha Rensing, die mich bei der Arbeit liebevoll betreut und unterstützt hat.

# Inhaltsverzeichnis

1	<b>Lebensdauer und Evolution</b> .....	1
1.1	Lebensdauer von Pflanzen- und Tierarten .....	2
1.2	Lebensdauer und Reproduktion unter dem Einfluss der Umgebung und Selektion ....	4
1.3	Das Verhältnis der Dauer von Entwicklungsphase zu Reproduktionsphase und postreproduktiver Altersphase .....	8
1.4	Zusammenfassung .....	13
	Literatur .....	13
2	<b>Zelluläre Mechanismen des Alterns</b> .....	15
2.1	Übersicht über wichtige Alterstheorien .....	17
2.2	Akkumulation von DNA-Schäden .....	18
2.3	Akkumulation von mitochondrialen Schäden .....	19
2.4	Akkumulation von Störungen des Proteingleichgewichts (Proteostase) .....	23
2.5	Akkumulation von oxidativ veränderten Lipidmolekülen .....	26
2.6	<b>Woher stammen die schädigenden Radikale in der Zelle und was verursachen sie?</b> ..	28
2.6.1	Oxidative Stressoren werden von der Atmungskette und von Oxidasen erzeugt .....	28
2.6.2	Oxidativer Stress induziert den programmierten Zelltod (Apoptose) .....	32
2.6.3	Oxidativer Stress verursacht Hirnschäden .....	34
2.6.4	Altern und Krankheiten sind oft Folgen der durch oxidativen Stress entstandenen Schäden .....	34
2.7	<b>Die antioxidativen Abwehrmechanismen in der Zelle sind zahlreich, vernetzt und wirken präventiv und reaktiv</b> .....	35
2.7.1	Proteine binden oder oxidieren Fenton-reaktive Metallionen .....	36
2.7.2	Antioxidantien reagieren direkt mit ROS .....	36
2.7.3	Antioxidante Enzyme reduzieren reaktive Sauerstoffspezies (ROS) .....	38
2.7.4	Induktion von antioxidanten Enzymen verstärkt die Präventivabwehr .....	38
2.7.5	Die Lipidreparatur ersetzt oder reduziert peroxidierte Fettsäuren .....	39
2.8	<b>Präventive Maßnahmen gegen oxidativen Stress</b> .....	39
2.9	<b>Die Bedeutung von Kalorienrestriktion (CR) und des Insulin/<i>Insulin-like</i> <i>growth factor</i> 1 (IGF-1)-Signalsystems (IIS) für das Altern</b> .....	39
2.9.1	Der Insulin/IGF-1-Signalweg .....	40
2.9.2	Der Transkriptionsfaktor FOXO begünstigt ein Quieszenz-Stadium und verlängert die replikative Seneszenz .....	41
2.10	<b>Die Rolle der Telomerverkürzung für das Altern</b> .....	42
2.11	<b>Die Rolle von Genen bei Alterungsprozessen und der Bestimmung der Lebensdauer</b>	45
2.11.1	Gene, die Alterskrankheiten beeinflussen .....	46
2.11.2	Die antagonistische Theorie des Alterns .....	46
2.11.3	Die Rolle von epigenetischen Faktoren .....	47
2.12	Zusammenfassung .....	47
	Literatur .....	48
3	<b>Haut und Haare</b> .....	53
3.1	Übersicht über Struktur und Funktion der Haut .....	54
3.2	Altersabhängige Veränderungen, Wirkungen von UV-Strahlen (Photoaging) und Alterskrankheiten .....	55



3.3	<b>Molekularbiologische Mechanismen der Hautalterung</b> .....	58
3.4	<b>Medizinische Aspekte</b> .....	61
3.5	<b>Übersicht über Struktur und Funktion von Haaren</b> .....	63
3.6	<b>Altersabhängige Veränderungen und Erkrankungen der Haare</b> .....	65
3.7	<b>Molekulare Mechanismen</b> .....	67
3.8	<b>Medizinische Aspekte</b> .....	67
3.9	<b>Zusammenfassung</b> .....	68
	<b>Literatur</b> .....	68
4	<b>Knochskelett, Knorpel, Bänder und Sehnen</b> .....	71
4.1	<b>Übersicht über Struktur und Funktion von Knorpelgewebe, des Knochskeletts, der Bänder und Sehnen</b> .....	72
4.1.1	Struktur des Knorpels .....	72
4.1.2	Struktur des Knochens .....	73
4.2	<b>Altersabhängige Veränderungen und Erkrankungen</b> .....	75
4.2.1	Strukturelle Veränderungen in der Knorpelsubstanz der Knochen .....	75
4.2.2	Alterserkrankungen .....	79
4.3	<b>Molekulare Mechanismen</b> .....	80
4.3.1	Knorpel Eigenschaften .....	80
4.3.2	Knochenstabilisierung .....	81
4.4	<b>Medizinische Aspekte</b> .....	83
4.5	<b>Zusammenfassung</b> .....	84
	<b>Literatur</b> .....	85
5	<b>Quergestreifte Muskulatur und Körpergewicht</b> .....	87
5.1	<b>Übersicht über Struktur und Funktion der quergestreiften Skelettmuskulatur und die Regulation der Muskelmasse</b> .....	88
5.2	<b>Altersbedingte Veränderungen und Erkrankungen</b> .....	89
5.3	<b>Medizinische Aspekte</b> .....	92
5.4	<b>Molekulare Mechanismen der Muskelalterung</b> .....	94
5.4.1	Muskelquantitätregulierende systemisch wirksame Signale .....	94
5.4.2	Intrazelluläre Signalnetzwerke regeln den Auf- und Abbau von Muskelproteinen .....	96
5.5	<b>Zusammenfassung</b> .....	101
	<b>Literatur</b> .....	101
6	<b>Herz-Kreislauf und Lunge</b> .....	105
6.1	<b>Übersicht über Struktur und Funktion des Herz-Kreislauf- Systems</b> .....	107
6.2	<b>Altersabhängige Veränderungen und Erkrankungen</b> .....	109
6.2.1	Erhöhter Blutdruck .....	109
6.2.2	Arteriosklerose .....	111
6.3	<b>Molekulare Mechanismen der Arteriosklerose</b> .....	111
6.3.1	Entzündungsprozesse .....	112
6.3.2	Molekulare Mechanismen der Entzündung .....	113
6.3.3	Calcifizierungsprozesse .....	114
6.3.4	<i>Low-density</i> -Lipoproteine (LDL), Cholesterol .....	115
6.4	<b>Erkrankungen</b> .....	116
6.4.1	Venöse Thrombose/Embolie und Schlaganfall .....	116

6.4.2	Koronare Herzerkrankungen, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz .....	117
6.4.3	Herzrhythmusstörungen .....	118
6.5	<b>Molekulare Mechanismen der Blutgerinnung (Hämostase) und Thrombolyse</b> .....	119
6.5.1	Hämostase .....	119
6.5.2	Thrombo-/Fibrinolyse, Gerinnungshemmung .....	121
6.5.3	Wirkungen von Entzündung, Krebs und Alter auf die Hämostase .....	125
6.6	<b>Medizinische Aspekte</b> .....	126
6.6.1	Venöse Thrombosen .....	126
6.6.2	Schlaganfall .....	127
6.6.3	Arteriosklerose, koronare Herzerkrankung, Herzinfarkt .....	127
6.7	<b>Zusammenfassung zum Herz-Kreislauf-System</b> .....	130
6.8	<b>Übersicht über Struktur und Funktion der Lunge</b> .....	130
6.9	<b>Altersabhängige Veränderungen und Erkrankungen</b> .....	132
6.9.1	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) .....	134
6.9.2	Lungenemphysem .....	135
6.9.3	Molekulare Mechanismen bei der Entstehung von COPD und Emphysemen .....	135
6.10	<b>Medizinische Aspekte</b> .....	137
6.11	<b>Zusammenfassung zur Lunge</b> .....	137
	<b>Literatur</b> .....	137
7	<b>Das Immunsystem</b> .....	141
7.1	<b>Übersicht über Struktur und Funktion des Immunsystems</b> .....	142
7.1.1	Das angeborene Immunsystem .....	142
7.1.2	Das adaptive oder erworbene Immunsystem .....	145
7.2	<b>Altersabhängige Veränderungen und Erkrankungen</b> .....	147
7.2.1	Stammzellen der Immunsysteme im Knochenmark .....	147
7.2.2	Das angeborene Immunsystem .....	147
7.2.3	Das adaptive Immunsystem .....	149
7.3	<b>Erkrankungen</b> .....	153
7.3.1	Tumorerkrankungen .....	153
7.3.2	Autoimmunerkrankungen .....	153
7.4	<b>Medizinische Aspekte</b> .....	154
7.5	<b>Zusammenfassung</b> .....	156
	<b>Literatur</b> .....	156
8	<b>Das Verdauungssystem</b> .....	159
8.1	<b>Übersicht über Struktur und Funktion des Verdauungssystems</b> .....	160
8.2	<b>Übersicht über Struktur und Funktion der Zähne</b> .....	160
8.3	<b>Altersabhängige Veränderungen und Erkrankungen</b> .....	161
8.3.1	Karies .....	163
8.3.2	Zahnfleischentzündung .....	163
8.3.3	Funktionserkrankungen .....	164
8.3.4	Zahnmedizinische Aspekte .....	164
8.3.5	Zusammenfassung .....	164
8.4	<b>Übersicht über Struktur und Funktion von Magen-Darm-Trakt, Bauchspeicheldrüse und Leber</b> .....	165
8.4.1	Magen .....	165
8.4.2	Bauchspeicheldrüse (Pankreas) .....	165

8.4.3	Leber und Galle .....	165
8.4.4	Dünndarm .....	166
8.4.5	Dickdarm (Kolon) und Blinddarm (Caecum) .....	166
8.5	<b>Altersabhängige Veränderungen und Erkrankungen</b> .....	167
8.5.1	Magen .....	167
8.5.2	Bauchspeicheldrüse (Pankreas) .....	167
8.5.3	Leber .....	167
8.5.4	Dünndarm .....	170
8.5.5	Dickdarm (Kolon) .....	171
8.6	<b>Medizinische Aspekte</b> .....	171
8.6.1	Magen .....	171
8.6.2	Leber .....	171
8.6.3	Dünndarm .....	172
8.7	<b>Zusammenfassung</b> .....	172
	<b>Literatur</b> .....	173
9	<b>Das Ausscheidungssystem: Niere und Blase</b> .....	175
9.1	<b>Übersicht über Struktur und Funktion der Niere</b> .....	176
9.1.1	Altersabhängige Veränderungen und Erkrankungen .....	176
9.1.2	Molekulare Mechanismen .....	180
9.1.3	Medizinische Aspekte .....	181
9.2	<b>Übersicht über Struktur und Funktion der Harnblase</b> .....	182
9.2.1	Altersabhängige Veränderungen und Erkrankungen .....	183
9.2.2	Molekulare Mechanismen .....	183
9.2.3	Medizinische Aspekte .....	184
9.3	<b>Zusammenfassung</b> .....	184
	<b>Literatur</b> .....	185
10	<b>Sexualsystem</b> .....	187
10.1	<b>Struktur und Funktion der Sexualsysteme</b> .....	188
10.2	<b>Altersabhängige Veränderungen</b> .....	189
10.2.1	Molekulare Mechanismen .....	191
10.2.2	Medizinische Aspekte .....	192
10.2.3	Zusammenfassung .....	193
10.3	<b>Alterungsprozesse bei Ei- und Samenzellen und dadurch bedingte Risiken für die Nachkommen</b> .....	193
10.3.1	Die Entwicklung der Keimzellen .....	195
10.3.2	Defekte bei Kindern von späten Müttern und Vätern .....	197
10.3.3	Medizinische Aspekte .....	202
10.3.4	Fazit .....	202
10.3.5	Zusammenfassung .....	203
	<b>Literatur</b> .....	203
11	<b>Das Hormonsystem</b> .....	207
11.1	<b>Übersicht über verschiedene Hormonsysteme</b> .....	208
11.1.1	Das Stresshormonsystem .....	208
11.1.2	Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) .....	209
11.1.3	Das somatotrope System .....	209

11.1.4	Das Insulin-Glucagon-System .....	210
11.1.5	Die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse .....	210
11.1.6	Das gonadotrope System .....	210
11.2	<b>Altersabhängige Veränderungen und Erkrankungen</b> .....	211
11.2.1	Das Stresshormonsystem .....	211
11.2.2	Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System .....	214
11.2.3	Das somatotrope System .....	216
11.2.4	Diabetes mellitus .....	217
11.3	<b>Weitere Hormonsysteme</b> .....	220
11.3.1	Das gonadotrope System .....	220
11.3.2	Die Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse .....	221
11.3.3	Melatonin .....	222
11.4	<b>Therapeutische Anwendung von Hormonen</b> .....	222
11.5	<b>Zusammenfassung</b> .....	222
	<b>Literatur</b> .....	223
12	<b>Das Zentralnervensystem</b> .....	225
12.1	<b>Übersicht über einige Strukturen und Funktionen des Zentralnervensystems</b> .....	226
12.2	<b>Altersabhängige Veränderungen</b> .....	230
12.2.1	Strukturelle Veränderungen .....	230
12.2.2	Funktionelle Veränderungen .....	232
12.2.3	Gedächtnis .....	232
12.2.4	Regulation der Körpertemperatur .....	236
12.2.5	Schlaf-Wach-Verhalten .....	238
12.2.6	Depressionen .....	239
12.3	<b>Erkrankungen</b> .....	240
12.3.1	Schlaganfall/Hirnfarkt .....	240
12.3.2	Parkinson-Krankheit (PD) .....	240
12.3.3	Alzheimer-Krankheit (AD, AK) .....	242
12.3.4	Weitere altersabhängige neurodegenerative Erkrankungen .....	246
12.4	<b>Zusammenfassung</b> .....	246
	<b>Literatur</b> .....	247
13	<b>Die Sinnesorgane</b> .....	251
13.1	<b>Übersicht über die Funktionen von Sinnesorganen</b> .....	252
13.2	<b>Altersabhängige Veränderungen und Erkrankungen, molekulare Mechanismen und medizinische Aspekte</b> .....	252
13.2.1	Optischer Sinn .....	252
13.2.2	Akustischer Sinn .....	256
13.2.3	Geruchs- und Geschmackssinn .....	259
13.2.4	Schmerzsinn .....	259
13.3	<b>Zusammenfassung</b> .....	259
	<b>Literatur</b> .....	260
14	<b>Alter und Krebs</b> .....	263
14.1	<b>Krebsinzidenz und -mortalität in verschiedenen Kulturen</b> .....	264
14.2	<b>Altersabhängigkeit der Inzidenzrate und der Mortalität</b> .....	265
14.3	<b>Das Alter als eine Ursache für die Entstehung von Krebs</b> .....	267

14.3.1	Die Multistadien- oder Klonaltheorie .....	267
14.3.2	Stammzelltheorie .....	269
14.3.3	Die Rolle der Telomere .....	269
14.3.4	Das Immunsystem .....	270
14.4	<b>Medizinische Aspekte</b> .....	270
14.4.1	Allgemeine vorbeugende Maßnahmen und komplementäre Ansätze .....	270
14.4.2	Molekulare Wirkmechanismen von Nahrungsstoffen .....	271
14.4.3	Physische Aktivität und Tumorentwicklung .....	272
14.4.4	Diagnostische Verfahren und therapeutische Ansätze .....	275
14.5	<b>Prostatakrebs</b> .....	277
14.5.1	Anatomie der Prostata .....	277
14.5.2	Diagnostische Verfahren bei Prostatakrebs .....	277
14.5.3	Therapeutische Ansätze bei Prostatakrebs .....	278
14.6	<b>Zusammenfassung</b> .....	280
	<b>Literatur</b> .....	280
	<b>Ausblick</b> .....	283
	<b>Glossar</b> .....	285
	<b>Sachverzeichnis</b> .....	293

## Abkürzungen

---

A	Adrenalin
AA	Arachidonsäure
AAC	<i>Actinomyces actinocetem comitans</i>
AATM	$\alpha$ 1-Antitrypsin
Abeta	Amyloid $\beta$
ABP	Androgenbindungsprotein
ACC	anteriorer cingulärer Cortex
ACE	<i>angiotensin-converting enzyme</i>
ACTH	adrenocorticotropes Hormon
AD	<i>Alzheimer's disease</i>
ADPN	Adiponectin
AGE	<i>advanced glycation endproducts</i>
AgRP	<i>agouti-related protein</i>
AIDS	<i>acquired immunodeficiency syndrome</i>
AIF	<i>apoptosis inducing factor</i>
AK	Antikörper
Akt	Proteinkinase B (PKB)
ALD	alkoholabhängige Lebererkrankungen
ALS	amyotrophe Lateralsklerose
AMACR	$\alpha$ -Methylacyl-CoA-Racemase
AMD	Makuladegeneration
AMPA-R	AMPA-Rezeptor
AMPK $\beta$	AMP-aktivierte Proteinkinase $\beta$
AMY	Amygdala
ANGII, ATII	Angiotensin II
ANP	<i>atrial natriuretic peptide</i>
ANT	Adenin-Nucleotid-Translokator
AO	Antioxidantien und antioxidante Enzyme
AP	Aktionspotenzial
AP	alkalische Phosphatase
AP-1	<i>activator protein 1</i> (Transkriptionsfaktor)
Apaf-1	<i>apoptosis protease activating factor 1</i>
APC	aktiviertes Protein C
APC	antigenpräsentierende Zellen
APC/C	<i>anaphase-promoting complex, cyclosome</i>
ApoA-I	Apolipoprotein A-1
ApoB	Apolipoprotein B
APOCIII	Apolipoprotein CIII
APOE	Apolipoprotein E
APP	Akute-Phase-Proteine
APP	<i>amyloid precursor protein</i> (Vorläuferprotein von $\rightarrow$ A $\beta$ )
APR	Akute-Phase-Reaktion
AR	Androgenrezeptor
ARB	Angiotensin-II-Typ-I-Rezeptorblocker
ARC	Arcuate Nucleus

Arc	cytoskelettassoziiertes Protein
ARMS 2	<i>age-related maculopathy susceptibility 2</i>
ART	<i>assisted reproduction technology</i>
ASK1	<i>apoptosis signal regulating kinase 1</i>
ASS	Aspirin
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT1R, -2R	Angiotensin-II-Rezeptor 1 und 2
AT	Antithrombin
AT	Ataxia telangiectasia
ATM	<i>ataxia-telangiectasia mutated</i>
ATP	Adenosintriphosphat
ATR	ATM and <i>Rad3-related</i>
ATRIP	<i>ATR interacting protein (ATR = ATM and Rad3-related)</i>
ATRX	Heterochromatin-bindendes Protein
AV	atrio-ventrikulär
AVP, VP	(Arginin-)Vasopressin
A $\beta$	Amyloid $\beta$
BA47	Brodmann-Areal 47
BA9	Brodmann-Areal 9
BACE1	$\beta$ -Sekretase
Bak	apoptoseförderndes Protein
Bax	proapoptotischer Faktor
Bcl-2	antiapoptotischer Faktor
BDNF	<i>brain-derived neurotrophic factor</i>
BER	Basenexzisionsreparatur
BF	Komplementfaktor
bFGF	<i>basic fibroblast growth factor</i>
BIA	bioelektrische Widerstandsmessung
BLM	Bloom-Syndrom
BMD	<i>bone mineral density</i>
BMI	<i>body mass index</i>
Bmi-1	<i>B-cell-specific Maloney murine leukemia virus integration site</i>
BMP	<i>bone morphogenetic protein</i>
Botox	Botulinumtoxin
BPD	bipolare Erkrankung
BPH	gutartige Prostatahyperplasie
BRAF	Proteinkinase
BRCA1	Tumorsuppressorgen
Brm	Brahma
C	Cortex (des Thymus)
C/EBP	<i>CAAT-enhancer binding protein</i>
C2	Komplementfaktor
CAD	<i>caspase-activated DNase</i>
CaMK	Calcium/Calmodulin-abhängige Kinase
CART	<i>cocain and amphetamine-regulated transcript</i>
Caspase	<i>cysteine-aspartate-specific protease</i>
CCAAT	DNA-Sequenz (für $\rightarrow$ CEBP $\alpha$ )
CCK	Cholecystokinin

CD	Cyclophilin D
CD4	Bindungsprotein auf T-Helferzellen
CD8	Bindungsprotein auf cytotoxischen T-Zellen
CD80/86	Bindungsproteine auf dendritischen Zellen
Cdc 25	<i>cell division cycle (phosphatase)</i>
CDH 1, 13	E-Cadherin, H-Cadherin
CDK	<i>cyclin-dependent kinase</i>
CEBP $\alpha$	<i>CCAAT-enhancer binding protein <math>\alpha</math></i>
c-fos	Transkriptionsfaktor (Bestandteil von AP-1)
CGL	Corpus geniculatum laterale
CGRP	<i>calcitonin gene-related peptide</i>
CHF	<i>congestive heart failure</i>
Chk1	<i>checkpoint kinase 1</i>
CJD	<i>Creutzfeldt-Jacob-disease</i>
c-Jun	Transkriptionsfaktor (Bestandteil von AP-1)
CK	Kreatin-Kinase
CKD	<i>chronic kidney disease</i>
Ckit	CD 117
CMA	chaperonvermittelte Autophagie
CMV	Cytomegalovirus
CNTF	<i>ciliary neurotrophic factor</i>
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
COPD	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i>
Cox 1, 2	Cyclooxygenase 1, 2
CP	Coeruloplasmin
CPEB	<i>cytoplasmic polyadenylate element-binding protein</i>
CpG	DNA-Sequenz, die methyliert werden kann
CR	<i>caloric restriction</i>
CREB	<i>cyclic AMP response element binding protein</i>
CRH R1, R2	CRH-Rezeptoren 1 und 2
CRH, CRF	<i>corticotropin releasing hormone (factor)</i>
CRP	C-reaktives Protein
CS	Cockayne-Syndrom
CSA	<i>cross sectional area</i>
CSF	<i>colony stimulating factor</i>
CSF	cytostatischer Faktor
CSR	<i>class change recombination</i>
CTLA-4	<i>cytotoxic T-lymphocyte antigen 4</i>
CTS	Bindegewebsschicht
CX3CR1	Chemokinrezeptor 1
CXCL	Chemokin
CYP	Cytochrom P450
Cyt c	Cytochrom c
DA	Dopamin
DA-R	Dopaminrezeptor
DARPP-32	<i>dopamine and cAMP-regulated phosphoprotein of 32 kDA</i>
Db	Dezibel
DC-SIGN	<i>dendritic cell-specific ICAM-3 grabbing noneletin</i>



DEXA	<i>Dual energy</i> -Röntgenabsorptiometrie
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DHEA(S)	Dehydroepiandrosteron (-Sulfat)
DHT	Dihydrotestosteron
5αDHT	5α-Dihydrotestosteron
DLB	Demenz mit Lewy-Körperchen
DNA	<i>desoxyribonucleic acid</i>
DNMT	DNA-Methyltransferase
DPP4	Dipeptidyl-Peptidase 4
Dpt	Dioptrie
DRG	<i>dorsal root ganglion</i>
DRP1	<i>dynammin-related GTPase 1</i>
DSC	Caccione-Syndrom
DVT	<i>deep vein thrombosis</i>
E (Ö)	Östrogen
E2F-1	Transkriptionsfaktor für S-Phase-spezifische Gene
EBP	<i>early B progenitor cells</i>
4EBP-1	<i>eucaryotic initiation factor E4 binding protein 1</i>
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECM	extrazelluläre Matrix
EF-Tu	Elongationsfaktor der Proteinsynthese
EGCG	Epigallocatechingallat
EKG	Elektrokardiogramm
eIF2α	<i>eukaryotic initiation factor 2α</i>
eIF4E	<i>eukaryotic initiation factor 4E</i>
Elk-1	Transkriptionsfaktor
Elt 3,5,6	Transkriptionsfaktoren
EnaC	epithelialer Na <sup>+</sup> -Kanal
eNOS	endotheliale NO-Synthase
EPA	Eicosipentaensäure
EPC	endotheliale Progenitorzellen
EPCA	<i>early prostate cancer antigen</i>
EPCT	<i>electron beam computer tomography</i>
EPO	Erythropoetin
ER	endoplasmatisches Retikulum
ERK	<i>extracellular signal-regulated protein kinase</i>
ERV	expiratorisches Reservevolumen
ES	embryonale Stammzellen
ESKD	Endstadien von <i>kidney disease</i>
ETC	Elektronentransportkette
ETP	<i>early T-lineage progenitors</i>
Ezh2	<i>enhancer of zeste homologue 2</i>
F1	Komplementfaktor
FA	Fanconi-Anämie
FEV	forciertes Expirationsvolumen
FVC	forcierte Vitalkapazität
FGF	<i>fibroblast growth factor</i>

FGFR	<i>fibroblast growth factor receptor</i>
FIRK	fettspezifischer Insulinrezeptor
fMRI	funktionelles Magnetresonanz-Imaging
FO	follikuläre B-Zellen
FOXM1	Transkriptionsfaktor
FOXM4B	Transkriptionsfaktor
FOXO	<i>forkhead box (transcription factor) O</i>
FSH	follikelstimulierendes Hormon
FTLD	<i>frontotemporal lobar degeneration</i>
Fyn	Isoform der → Src-Kinase
Fzd	Transkriptionsfaktor, unterdrückt interzelluläre Adhäsion
GA	Glykolsäure
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GADD 45	<i>growth arrest and DNA damage 45</i>
GALT	<i>gut-associated lymphoid tissue</i>
GAPDH	Glyceraldehyd-2-phosphat-Dehydrogenase
GC	Glucocorticoide
GCN5	<i>general control nonderepressible 5</i>
GFP	<i>green fluorescent protein</i>
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GG-NER	<i>global genome nucleotide excision repair</i>
GH	<i>growth hormone</i> = Wachstumshormon
GHRH	<i>growth hormone releasing hormone</i>
GHRIF	<i>GH-release inhibitory factor</i>
GIP	<i>glucose-dependent insulinotropic peptide</i>
GIST	gastrointestinaler Stromatumor
GLP	<i>glucagon-like peptide</i>
GLUT	Glucosetransporter
GM-CSF	<i>granulocyte, monocyte-colony-stimulating factor</i>
GnRH	<i>gonadotropin-releasing hormone</i>
GPBB	Glykogen-Phosphorylase BB
GPE	Globus pallidus externus
GPI	Globus pallidus internus
GPIb $\alpha$	Glykoprotein Iba
GPIIb/IIIa	Glykoprotein IIb/IIIa
GPVI	Glykoprotein VI
GPX (GPO)	Glutathion-Peroxidase
GR	Glucocorticoidrezeptor
GRB2	<i>growth factor receptor binding protein 2</i>
GRL	Ghrelin
GSH	reduziertes Glutathion
GSK-3	Glykogen-Synthase-Kinase 3
GSSG	Glutathiondimer (oxidiert)
GSTP1	Glutathion-S-Transferase P1
HA	Hyaluran
HAC	Histon-Acetylase
HAT	Histon-Acetyltransferase
HAV (HBV, HDV, HEV)	Hepatitis A(B, C, D, E)-Virus

HbA <sub>1c</sub>	Anteil von Hämoglobin, der mit Glucose verbunden ist
HD	<i>Huntington's disease</i>
HDAC	Histondeacetetylase
HDL	<i>high density lipoprotein</i>
hGH	<i>human growth hormone</i>
HGPS	Hutchinson-Gilford-Progerie-Syndrom
HGS-R	G-proteingekoppelter Rezeptor (von Ghrelin)
HIF-1	<i>hypoxia inducible factor 1</i>
HIV	<i>human immunodeficiency virus</i>
hK2	menschliches Kallikrein 2
4-HNE	4-Hydroxynonenal
HNE	Hydroxynonenal
HNF-4 $\alpha$	<i>hepatocyte nuclear factor 4<math>\alpha</math></i>
HO-1,2,3	Hämoxigenase 1, 2, 3
HOX C13	<i>homeobox gene C13</i>
HOXA	Gene der HOX-Familie von Transkriptionsfaktoren
HOXAS	Onkogen
HP1 $\alpha$	Heterochromatinprotein 1 $\alpha$
HS	Haarschaft
HSC	hämatopoetische Stammzellen (des Knochenmarks)
11 $\beta$ HSD-1	11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase 1
11 $\beta$ HSD-2	11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase 2
HSF-1	<i>heat shock transcription factor-1</i>
HSP	hereditäre spastische Paralyse
HSP	Hitzeschockprotein
(h)TERT	katalytische Untereinheit der Telomerase (des Menschen)
HTRA1	Hitzeschock-Serinprotease A1
Hus1	Sensorproteine für DNA-Schäden
Hz	Hertz
IAP	<i>inhibitor of apoptosis protein</i>
ICAD	<i>inhibitor of CAD</i>
ICAM	<i>intercellular adhesion molecule</i>
ICC	<i>interstitial cells of Cajal</i>
ICD-10	<i>International Classification of Diseases-10</i>
ICN	<i>intracellular Notch</i>
IFN- $\gamma$	Interferon $\gamma$
Ig	Immunglobulin
IGF-1	<i>insulin-like growth factor 1</i>
IGFBP	<i>IGF-binding protein</i>
I $\kappa$ B	<i>inhibitor of kappa B</i>
IKK	<i>inhibitor of kappa B kinase</i>
IL	Interleukin
IL-1R	IL-1-Rezeptor
IL-1Ra	IL-1-Rezeptorantagonist
ILS	<i>insulin/insulin-like growth factor-Signalweg</i>
IMM	unreife B-Zellen
IRP	eisenregulatorische Proteine
IRS 1, 2	Insulinrezeptorsubstrate 1 und 2

IRS	innere Haarwurzelschicht
IRV	inspiratorisches Reservevolumen
IVF	<i>in vitro</i> -Fertilisation
JNK	<i>c-Jun N-terminal kinase</i> (= SAPK)
Jun	Transkriptionsfaktor (Bestandteil von AP-1)
kbp	Kilo(1000)-Basenpaare
KGF	<i>keratinocyte growth factor</i>
KIR	<i>killer inhibitory receptor</i>
KL	Klotho
KZ	keratogene Zone
LA	<i>a-lipoic acid</i>
LB	Lipofuscinkörper ( <i>bodies</i> )
LDH	Lactat-Dehydrogenase
LDL	<i>low density lipoprotein</i>
LEF1	<i>lymphocyte enhancer factor 1</i>
LEPR	Leptinrezeptor(Gen)
LH	luteinisierendes Hormon
LH	Lysin-Hydroxylase
LHRH	<i>luteinizing hormone releasing hormone</i>
LIF	<i>leukemia inhibitory factor</i>
LOX	Lysin-Oxidase
LPS	Lipopolysaccharid
LTD	Langzeitdepression
LTP	Langzeitpotenzierung
M	Medulla (des Thymus)
mAB	monoklonaler Antikörper
MafA	Transkriptionsfaktor (für Insulin-Gen)
MAFbx	Ubiquitin-Ligase
MAO	Monoamino-Oxidase
MAPK	mitogenaktivierte Proteinkinase
MC4	Melanocortin 4
MCH	<i>melanin-concentrating hormone</i>
MCP-1	<i>monocyte chemoattractant protein 1</i>
M-CSF	<i>monocyte colony-stimulating factor</i>
MD	Makuladegeneration
mDC	<i>myeloid dendritic cell</i>
MDDC	<i>monocyte-derived dendritic cell</i>
MEK	<i>mitogen-activated ERK-activating kinase</i> (= MAPKK)
MELAS	<i>mitochondrial encephalopathy lactic acidosis</i>
MERF	Met-Enkephalin-Arg-Phe (endogenes Peptid)
Met(O)	Methioninsulfoxid
MGF	<i>mechano-growth factor</i>
MHC	<i>major histocompatibility complex</i>
MHC	<i>myosin heavy chain</i>
MIP	Makrophagen-Entzündungsprotein
miR	Mikro-RNA
MLSP	<i>maximal lifespan</i>
MMP	Matrixmetalloproteinase

MNK	MAP-Kinase interagierende Kinase
MnSOD	manganabhängige Superoxid-Dismutase
MPO	Myeloperoxidase
MR	Mineralocorticoidrezeptor
MRE	<i>metal response element</i>
MRF	muskelregulatorische Faktoren
MRI	<i>magnetic resonance imaging</i>
MSCT	<i>multislice computer tomography</i>
$\alpha$ -MSH	$\alpha$ -melanocytenstimulierendes Hormon
MsrA	Methioninsulfoxid-Reduktase A
MT 1 und 2	Melatoninrezeptoren (auf der Membran)
mtDNA	mitochondriale DNA
mTOR	<i>mammalian target of rapamycin</i>
mtPTP	<i>mitochondrial permeability transition pore</i>
MURF-1	<i>muscle ringfinger 1</i> , Ubiquitin E3-Ligase
Myc	Transkriptionsfaktor (Protoonkogen)
MyoD	Transkriptionsfaktor (Muskeldifferenzierung)
NA	Noradrenalin
NAC	<i>N-Acetyl-L-Cystein</i>
NADH, NADPH	Nicotinsäureamidadeninucleotid(-phosphat)
NBS	Nijmegen-Breakage-Syndrom
NCAM	<i>neural cell adhesion molecule</i>
NCX1	<i>Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>-exchanger 1</i>
NEP	Neuropeptide
NER	Nucleotidexzisionsreparatur
NF <sub>k</sub> B	<i>nuclear factor kappa B</i>
NGF	<i>nerve growth factor</i>
NHEJ	<i>nonhomologous DNA endjoining</i>
NHL	<i>non-Hodgkin-lymphom</i>
NHR	nuklearer Hormonrezeptor
NK	natürliche Killerzellen
NKT-Zellen	heterogene Gruppe von cytotoxischen T-Zellen
NMDA	<i>N-Methyl-D-Aspartat</i>
NMDA-R	NMDA-Rezeptor
NMH	niedermolekulare Heparine
NMU	Neuromedin
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	NO-Synthase
Notch	Rezeptor eines Signaltransduktionswegs (Ligand: Delta)
NOX4	Enzym aus der Familie der NADPH-Oxidasen
NPY	Neuropeptid Y (Tyrosin)
NT3	Neurotrophin 3
Ö(E)	Östrogen
OGG1	8-Oxoguanin-Glykosylase 1
OPA1	<i>optic atrophy 1</i> (mitochondriales Protein)
OPC	<i>oligomeric procyanidin</i>
OPG	Osteoprotegerin
ORS	äußere Haarwurzelschicht

OSM	Oncostatin M
OX40	→ TNF-Rezeptor
oxLDL	oxidiertes <i>low density</i> -Lipoprotein
P	Progesteron
p16INKA4	Zellzyklusinhibitor
P19ARF	inhibitorisches Protein im Zellzyklus
p21 <sup>CiP</sup> /WAF1	Zellzyklusinhibitor
p38	stressaktivierte Kinase
p53	Transkriptionsfaktor (Tumorsuppressorprotein)
P70S6K	ribosomale Proteinkinase
P75 NTR	<i>p75 neurotrophin receptor</i>
PAF	<i>platelet-activating factor</i>
PAI-1	Plasminogenaktivator-Inhibitor-1
PARK1–13	Gene, die mit der Parkinson-Krankheit zusammenhängen
PBM	<i>peak bone mass</i>
PBMC	<i>peripheral blood mononuclear cell</i>
PD	<i>Parkinson's disease</i>
PD-1	<i>programmed death-1</i> (involviert in Tumormimmunität)
PDGF	<i>platelet-derived growth factor</i>
PDK-1	<i>2-phosphoinositol-dependent protein kinase 1</i>
Pdx-1	<i>pancreatic and duodenal homeobox 1</i>
PEN2	PS-Enhancer 2
PET	Positronen-Emissionstomographie
PFC	präfrontaler Cortex
PGC1- $\alpha$	<i>PPAR<math>\gamma</math> coactivator 1<math>\alpha</math></i>
PGE	Prostaglandin E
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandin E <sub>2</sub>
PI	anorganisches Phosphat
PI3-K	Phosphoinositol-3-Kinase
PiB	Pittsburgh <i>compound</i>
PIF	<i>proteolysis-inducing factor</i>
Pin-1	Peptidyl-Propyl- <i>cis-trans</i> -Isomerase 1
Pit1	Mäuse mit Defekten der Hypophyse ( <i>pituitary</i> )
PKA	cAMP-abhängige Proteinkinase A
PKB	Proteinkinase B (= Akt)
PKC	Proteinkinase C
PKR	<i>dsRNA-dependent kinase</i>
PL	Phospholipide
PLA2	Phospholipase A2
PMCA-1b	Plasmamembran-Ca <sup>2+</sup> -ATPase 1b
PMSO	Proteinmethioninsulfoxid
PON1	Paraoxonase 1
PP1, 2B	Phosphoproteinphosphatase 1, 2B
PPAR $\gamma$	<i>peroxisome proliferator-activated receptor <math>\gamma</math></i>
pQCT	periphere quantitative computerisierte Tomographie
pRb	Retinoblastomprotein
PRE	Prä-B-Zellen
PRNP	Prionprotein

Prx6	Peroxiredoxin 6
PS	Protein S
PS 1, 2	Präsenilin 1, 2
PSA	prostata-spezifisches Antigen
PSD	<i>postsynaptic density</i>
PSEN	Präsenilin
PTB1B	Protein zur Regulation der Insulinwirkung
PTCA	<i>balloon angioplasty</i>
PTH	Parathormon
PTPN1	Proteintyrosin-Phosphatase 1
Q-FISH	quantitative Fluoreszenz- <i>in-situ</i> -Hybridisierung
RA	<i>retinoic acid</i>
RA	rheumatische Arthritis
RAAS	Renin-Angiotensin II-Aldosteron-System
RACK	<i>receptors for activated protein kinase C</i>
Rad 1-9	Sensorproteine für DNA-Schäden
Raf	Proteinkinase (= MAPKKK = MEKK)
RANK	<i>receptor activator for nuclear factor <math>\kappa</math>B</i>
RANKL	Ligand von → RANK
RANTES	<i>regulated upon activation; normal T-cell expressed and secreted</i>
RAR	Rezeptoren für Retinsäure
RARB2	<i>retinoic acid receptor binding protein 2</i>
Ras	<i>rat sarcoma protein</i> , monomeres G-Protein
RASSF1A	<i>Ras association domain family 1A</i>
Rb	Retinoblastomprotein (Tumorsuppressor)
RBP-4	<i>retinol-binding protein 4</i>
RET	Rezeptor-Tyrosin-Kinase
RF	Rheumafaktor
RNA	<i>ribonucleic acid</i>
RNS	<i>reactive nitrogen species</i>
ROS	<i>reactive oxygen species</i>
RPE	retinales Pigmentepithel
RSK	ribosomale S 6-Kinase
RV	Residualvolumen
RXR	Kernrezeptor für Vitamin D
RXR $\alpha$	<i>retinoid X receptor <math>\alpha</math></i>
RyR	Ryanodin
RZR/ROR	Kernrezeptor von Melatonin
S	Talgdrüse
SAM-Achse	<i>sympathetic nervous system adrenomedullary axis</i>
SCZ	Schizophrenie
SDF-1	<i>stromal-derived factor</i>
SERCA	sarkoplasmatisches/endoplasmatisches Retikulum
Ser-R	Serotoninrezeptor
SGN	Spiralganglienneurone
SHBG	<i>sex hormone-binding globulin</i>
SHC	scr-Homolog und Kollagen
SHH	<i>sonic hedgehog</i>

Sir2	<i>silent information regulator 2</i>
siRNA	<i>small inhibitory RNA</i>
Sirt1	Sirtuin 1
sj-TREC	<i>signal joint T cell receptor excision circles</i>
Smac	<i>second generation mitochondrial activator of caspases</i>
Smad	<i>small mothers against decapentaplegic</i>
SMC	<i>smooth muscle cell</i>
SMT/SS	Somatostatin
SNCA	$\alpha$ -Synuclein
SNP	<i>single nucleotide polymorphism</i>
SNS	sympathisches Nervensystem
SOD	Superoxid-Dismutase
SOS	<i>son of sevenless – Drosophila-Protein (= guanine nucleotide exchange factor)</i>
SPF	<i>sun prevention factor</i> (Sonnenschutzfaktor)
Src	Tyrosin-Kinase ( <i>sarcoma</i> )
SRF	<i>serum response factor</i>
SSRI	<i>selective serotonin reuptake inhibitor</i> (Serotonin-Wiederaufnahmehemmer)
STAT	<i>signal transducer and activator of transcription</i>
STN	Nucleus subthalamicus
sTNFR	<i>soluble TNF receptor</i>
SWS	<i>slow wave sleep</i>
T <sub>3</sub>	Trijodthyronin
T <sub>4</sub>	Tetraiodthyronin (= Thyroxin)
TAR	RNA-regulatorisches Element von HIV-I
TC-NER	<i>transcription-coupled nucleotide excision repair</i>
TCR	T-Zell-Rezeptor
TCR-Tg	transgene Mäusestämme (in Bezug auf $\rightarrow$ TCR)
TDP-43	$\rightarrow$ TAR-DNA-Bindungsprotein 43
TEAC	<i>trolox equivalent antioxidant capacity</i>
TERC	Telomerase-RNA
TERT	katalytische Untereinheit der Telomerase
TF	<i>tissue factor</i>
TFPI	<i>tissue factor pathway inhibitor</i>
Tg	transgene Veränderung
TGF $\beta$	<i>transforming growth factor <math>\beta</math></i>
T <sub>H</sub> 1	T-Helferzelle Typ 1
T <sub>H</sub> 2	T-Helferzelle Typ 2
THRB	<i>thyroid receptor isoform B</i>
TIMP	<i>tissue inhibitors of metalloproteinases</i>
TiV	interkraniales Volumen
TLC	totale Lungenkapazität
TLR	<i>toll-like receptor</i> (= Toll-ähnlicher Rezeptor)
TNF $\alpha$	<i>tumor necrosis factor <math>\alpha</math></i>
TNF $\alpha$ -R	lösliche TNF $\alpha$ -Rezeptoren
Top BP1	<i>DNA topoisomerase II beta-binding protein</i>
TORC	<i>transducer of regulated CREB activity</i>
TPA	<i>tissue plasminogen activator</i>
TR	Transitions-B-Zellen



T <sub>reg</sub>	regulatorische T-Zelle
TRH	<i>thyrotropin-releasing hormone</i>
TRKB	<i>neurotrophic tyrosine kinase receptor type B</i>
TRPV5/6	<i>transient receptor potential, belonging to the vanilloid family 5/6</i>
TSH	<i>thyroid-stimulating hormone</i>
TSLP	<i>thymic stromal lymphopoetin</i>
TTD	Trichothiodystrophie
TWIST1	Onkogen
TXA2	Thromboxan 2
TZ	Thrombocyten
Ucn	Urocortin
UCP	<i>uncoupling protein</i>
UPDRS	<i>United Parkinson's Disease Rating Scale</i>
UFH	unfraktioniertes Heparin
UII	Urotensin II
UPA	Urokinase-Typ-Plasminogenaktivator
UPR	<i>unfolded protein response</i>
UPS	Ubiquitin-Proteasomen-System
UTR	untranslatierte mRNA-Regionen
UV	ultraviolettes Licht
UVA	ultraviolettes Licht (290–400 nm)
UVB	ultraviolettes Licht (245–290 nm)
VaD	vasculäre Demenz
VAS 2870	Hemmstoff von → NOX4
VCAM-1	<i>vascular cell adhesion molecule-1</i>
VDAC	<i>voltage-dependent anion channel</i>
VDCC	<i>voltage-dependent calcium channel</i>
VDR	Vitamin-D-Rezeptor
VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>
VGCC	<i>voltage-gated calcium channel</i>
VK	Vitalkapazität
VLDL	<i>very low density lipoprotein</i>
VMC	ventromedialer Cortex
V <sub>T</sub>	gesamtes Atemzugvolumen
WHI	Women's Health Initiative
WHO	World Health Organization
WNT	Signaltransduktionsweg (WNT aus <i>wingless</i> und <i>Int-1</i> )
WRN	Werner-Syndrom
XP	Xeroderma pigmentosum
XPC	<i>xeroderma pigmentosum complementation group C</i>
XRT	<i>external beam radiation therapy</i>
YAG	Yttrium-Aluminium-Garnet(-Laser)
Zif.268/Ego1	Gen
ZNS	Zentralnervensystem

# Lebensdauer und Evolution

- 1.1 Lebensdauer von Pflanzen- und Tierarten – 2
  - 1.2 Lebensdauer und Reproduktion unter dem Einfluss der Umgebung und Selektion – 4
  - 1.3 Das Verhältnis der Dauer von Entwicklungsphase zu Reproduktionsphase und postreproduktiver Altersphase – 8
  - 1.4 Zusammenfassung – 13
- Literatur – 13

## 1.1 Lebensdauer von Pflanzen- und Tierarten

Was heißt Lebensdauer? Grundsätzlich umfasst die Lebensdauer die Zeitspanne von der Befruchtung einer Eizelle bis zum Tod des vielzelligen Organismus. Allerdings wird bei vielen Tierarten der Beginn des Lebens mit dem Schlüpfen aus dem Ei, dem Beginn des Adultstadiums oder bei Säugetieren und Mensch mit der Geburt identifiziert. Diese Zeitspanne ist aufgrund des Mortalitätsrisikos jedes Individuums einer Art in einer Population unterschiedlich: Das statistische Mittel der Lebensdauer von Individuen einer Art in einer Population wird als die **mittlere Lebensdauer** bezeichnet im Unterschied zur **maximalen Lebensdauer** (*maximal lifespan*, MLSP), die durch das jeweils bekannte älteste Exemplar einer Art definiert ist.

Der ideale Ablauf des individuellen tierischen und menschlichen Lebens besteht aus mehreren wesentlichen Phasen: Entwicklung, Reife, Reproduktion und Alter, wobei sich Reife und Alter oft überlappen. Die mittlere Dauer jeder dieser Phasen und das Verhältnis der Dauern zueinander sowie die mittlere Gesamtdauer sind in der Evolution selektierte Eigenschaften einer Art, ebenso wie die Fruchtbarkeit und das – allerdings umweltabhängige – Überleben der Nachkommen. Hinzu kommen noch Phasen wie der Winterschlaf, Diapause u. a., die meist das Mortalitätsrisiko verringern und dadurch die Lebensdauer erhöhen. Beim Menschen hat sich die mittlere Lebensdauer in den Industriestaaten während der letzten hundert Jahre deutlich erhöht, vor allem durch medizinische Fortschritte bei der Therapie von Erkrankungen, einer zunehmend verbesserten Nahrungsqualität – und durch die Vermeidung von verlustreichen Kriegen in den letzten Jahrzehnten. In anderen Ländern, z. B. in Afrika, hat die Lebensdauer dagegen aufgrund von AIDS, Nahrungsmangel, kriegerischen Auseinandersetzungen und anderen Faktoren wieder abgenommen.

Allgemein wird die Lebensdauer von Mensch und tierischen Organismen von **endogenen Faktoren**, d. h. artspezifischen Geschwindigkeiten von Alterungsprozessen, und von **exogenen Faktoren** bestimmt wie Verfügbarkeit von Lebensraum und Nahrung, Stressfaktoren wie Hitze, Kälte, Trocken-

heit, Salzgehalt u. a. sowie von dem Risiko, Fressfeinden zum Opfer zu fallen oder an Krankheiten zugrunde zu gehen. Bei manchen Messungen wird die Lebensdauer von Organismen unter Kulturbedingungen oder in Gefangenschaft ermittelt, d. h. unter äußeren Bedingungen, unter denen vorwiegend die endogenen Alterungsprozesse zum Zuge kommen.

Auch bei Pflanzenarten weicht die maximale Lebensdauer stark voneinander ab (■ Tab. 1.1). Im Prinzip gelten die oben genannten Faktoren in gleicher Weise für diese Lebensdauern. Das endogene Alterungsprogramm ist bei manchen langlebigen Pflanzenarten insofern von dem der meisten tierischen Organismen verschieden, als in den proliferierenden Geweben (**Meristemen**) eine stetige Replikation von Zellen stattfindet und differenzierte Zellen bei der Dauer des Lebens keine Rolle spielen. Hindert man die Zellen des Meristems an der Proliferation, so altern auch diese prinzipiell alterslosen Zellen. Das liegt vermutlich daran, dass in der Synthese(S)-Phase des Zellzyklus vermehrt Reparaturenzyme exprimiert werden, die Altersschäden beseitigen.

Bei zahlreichen Pflanzen ist die Lebensdauer der Blätter kürzer als die des Stammes oder der Wurzeln – etwa beim jahreszeitlichen Laubfall. Die Blattlebensdauer unterliegt einem Alterungsprozess, der Ähnlichkeiten mit den endogenen Alterungsmechanismen von tierischen Zellen und Organen aufweist. Die Alterungsprozesse sind dabei auch abhängig von äußeren Faktoren wie Licht, Temperatur, CO<sub>2</sub>-Konzentration und Pathogenen. Die oft sehr alt werdenden Bäume (■ Tab. 1.1) sind, wie oben schon erwähnt, nicht mit der Lebensdauer von tierischen Organismen vergleichbar.

Die maximale Lebensdauer von Tieren, jedenfalls der daraufhin untersuchten, variiert von ein paar Tagen oder Wochen bei kleinen Wirbellosen bis etwa 100 bis 200 Jahren bei zumeist großen Wirbeltieren (■ Tab. 1.2). Dabei wird die oft zitierte Eintagsfliege aufgrund der Entwicklungsdauer (2–3 Jahre) zwar deutlich älter als ein Tag, während auf der anderen Seite auch kleine Insekten wie Bienen- und Termitenköniginnen weit darüber hinaus ein Lebensalter bis zu 25 Jahren aufweisen können.

Bei kleinen Wirbeltieren betragen die Lebensdauern etwa 1–4 Jahre (Mäuse, Ratten), bei großen

## 1.1 • Lebensdauer von Pflanzen- und Tierarten

■ **Tab. 1.1** Maximale Lebensdauer von Pflanzenarten (oberirdische Teile) nach Krupinska 2007 (Angaben u. a. aus Molisch 1929)

Pflanze	maximale Lebensdauer
<b>Einjährige Pflanzen:</b>	
<i>Amaryllis lucida</i>	10 Tage
<i>Arabidopsis thaliana</i>	8–10 Wochen
Hanf ( <i>Cannabis sativa</i> ), männliche Pflanzen	ca. 4 Monate
Hanf ( <i>Cannabis sativa</i> ), weibliche Pflanzen	ca. 5 Monate
<b>Perennierende (ausdauernde) Pflanzen:</b>	
Sisalagave ( <i>Agave sisalana</i> )	6–12 Jahre
Gelbe Waldanemone ( <i>Anemone ranunculoides</i> )	7 Jahre
Skandinavischer Thymian ( <i>Thymus chamaedrys</i> )	14 Jahre
Efeu ( <i>Hedera helix</i> )	200 Jahre
Birke ( <i>Betula verucosa</i> )	120 Jahre
Apfelbaum ( <i>Pyrus malus</i> )	200 Jahre
Schottische Kiefer ( <i>Pinus silvestris</i> )	500 Jahre
Olivenbaum ( <i>Olea europaea</i> )	700 Jahre
Riesensequoia ( <i>Sequoia gigantea</i> )	3200 Jahre
Bristlecone-Kiefer ( <i>Pinus aristata</i> )	4600 Jahre

(Schildkröte, Stör, Wale) über 100 Jahre. Auch die bisher ermittelte maximale Lebensdauer des Menschen liegt mit 122,5 Jahren deutlich über 100. Wie viele Individuen das Maximalalter tatsächlich erreichen, ist, wie schon erwähnt, eine Frage der genetischen Konstitution und der Umgebungsbedingungen.

Wie bei Pflanzen sind die Alterungsprozesse in den Zellen der verschiedenen Organe von Tieren unterschiedlich: Stark proliferierende Gewebe, wie die Epithelien oder Blutzellen, haben oft eine kurze Lebensdauer von Wochen oder Monaten, während Neurone oder Herzmuskelzellen etwa so alt werden wie der gesamte Organismus.

■ **Tab. 1.2** Maximale Lebensdauer von verschiedenen Tierarten und des Menschen (nach Zwilling 2007, Reznick et al. 2002)

Wirbellose	
<i>Caenorhabditis elegans</i>	21 Tage
Eintagsfliege	~ 1 Tag (+2 – 3 Jahre Entwicklungszeit)
<i>Drosophila melanogaster</i>	6–8 Wochen
Stubenfliege ( <i>Musca domestica</i> )	10–12 Wochen
Bienenarbeiterin ( <i>Apis mellifica</i> )	6 Wochen
Bienenkönigin ( <i>A. mellifica</i> )	5 Jahre
Termitenkönigin	25 Jahre
Ameise ( <i>Lasius niger</i> )	
Königin	> 28 Jahre
Arbeiterinnen	1–2 Jahre
Männchen	Einige Wochen
Wirbeltiere	
Seepferdchen	5 Jahre
Hering	20 Jahre
Hecht	70 Jahre
Karpfen	100 Jahre
Pazifischer Ozeanbarsch ( <i>Sebastes alutus</i> )	118 Jahre
Stör ( <i>Acipenser fulvescens</i> )	152 Jahre
Laubfrosch	22 Jahre
Erdkröte	40 Jahre
Chamäleon ( <i>Furcifer labordii</i> )	1 Jahr
Eidechsen	~ 8 Jahre
Klapperschlange	20 Jahre
Brückenechse	100 Jahre
Elefantenschildkröte	150 Jahre
Amsel	18 Jahre
Buchfink	30 Jahre
Albatros	60 Jahre
Adler	80 Jahre

Tab. 1.2 Fortsetzung

Waldmaus	10 Monate
Spitzmaus	1,5 Jahre
Ratte	3 Jahre
Nacktmull	28,3 Jahre
Feldmaus	2–4 Jahre
Feldhase	8 Jahre
Ziege	20 Jahre
Schimpanse	50 Jahre
Mensch	122,5 Jahre
Gorilla	60 Jahre
Elefant	70 Jahre
Killerwal ( <i>Orcinus orca</i> )	100 Jahre
Blauwal ( <i>Orcinus musculus</i> )	110 Jahre

Der Alterungsprozess verläuft bei den unterschiedlichen Tierarten schnell, gemäßigt oder langsam. Beim pazifischen Neunauge, Aal, Lachs und dem afrikanischen Skink (*Mabuya buettneri*) erfolgt ein rapider Alterungsprozess und der Tod unmittelbar nach der Reproduktion, während die meisten Wirbeltiere ein limitiertes Wachstum und eine Reproduktionsphase mit einem graduellen Altern zeigen. Störe, Urodelen, Schildkröten und Krokodile wachsen dagegen lebenslang und zeigen dabei nur geringe Alterserscheinungen (Kara 1994; Patnaik 1994).

Gibt es überhaupt Zellen und Organe, die nicht altern? Alle einzelligen Lebewesen, wie Bakterien und Protozoen, altern nicht, solange sie Bedingungen vorfinden, in denen sie sich stetig durch Zellteilung vermehren können und nicht zu stark geschädigt werden. Dasselbe gilt auch für einfache vielzellige Organismen wie den Pilz *Neurospora crassa* oder Hohltiere (Coelenteraten), die sich vegetativ vermehren können. Bei dem Coelenteraten Hydra spielt offenbar die Expression eines Gens für den Transkriptionsfaktor FOXO eine wichtige Rolle bei ausbleibender Alterung (Boehm et al. 2012). Bei über tausendjährigen Mammutbäumen ist der Zusammenbruch eher ein mechanischer – etwa durch Bruch oder Fäulnis des Holzes – als ein Resultat des Zellalterns.

Auch bei Tieren und dem Menschen gibt es Zellen, die sogenannte **Keimbahn**, die sich im Prinzip ohne Alterserscheinungen von einer Generation zur nächsten reproduzieren. Diese Keimbahn besteht aus den Keimzellen, den Eizellen und Spermien – und ihren Vorläufern –, die sich bei der Befruchtung vereinigen und sich zu einem neuen vielzelligen Organismus entwickeln. Während der Embryonalentwicklung werden wiederum sehr frühzeitig die Vorläufer der Keimzellen gebildet. Da sich die Eizellen beim Menschen über längere Zeit – maximal etwa 40–45 Jahre – nicht teilen, gibt es bei ihnen **altersabhängige Schäden** in den **Chromosomen**, die dann nach einer Befruchtung zu Missbildungen und Fehlentwicklungen (etwa Trisomien) führen können (► Kap. 10). Derartige Schäden oder Mutationen im Genom der Keimzelle werden jedoch in der Evolution meist ausgemerzt oder können bei positiven Auswirkungen zu Weiterentwicklungen und neuen Arten führen. Die Keimbahnzellen – wie auch Einzeller und vegetativ sich vermehrende Populationen – bleiben über Jahrmillionen bestehen, im Prinzip ohne die für Somazellen typischen Alterserscheinungen. Das liegt offenbar daran, dass bei diesen Zellen die Reparaturenzyme besonders stark exprimiert werden, die Chromosomenenden (Telomere) immer wieder auf die korrekte Länge gebracht und die Wirkung von oxidativen und anderen Stressoren erfolgreich eliminiert werden (► Kap. 2). Im Gegensatz dazu altern die Somazellen, bis schließlich der gesamte vielzellige Organismus (das **Soma**) zugrunde geht.

## 1.2 Lebensdauer und Reproduktion unter dem Einfluss der Umgebung und Selektion

Der Reproduktionserfolg von Individuen einer Art und damit auch dessen Voraussetzung – eine bestimmte Lebensdauer – sind die wichtigsten Parameter für den Selektionsprozess der Evolution. Da die Ressourcen begrenzt sind, findet offenbar eine alternative Entscheidung (**trade-off**) zwischen den Investitionen in den einen oder den anderen Parameter statt. Oft besteht eine inverse Relation zwischen beiden: entweder eine längere Lebensdauer und geringere Reproduktionsrate oder umgekehrt. **Investitionen in Langlebigkeit** bestehen

oft in einer Steigerung der Körpergröße, die in einer Reihe von Arten dazu führt, dass sie – bis auf junge Tiere – **keine Fressfeinde** mehr haben (z. B. Stör, Kranich, Nilpferd, Löwe, Elefant, Wal etc.) und dass sie ein ausgeklügeltes System von Wahrnehmung, Koordination und oft Kommunikation durch ein größeres Gehirn entwickelt haben. Häufig haben sie auch in ein System gegen endogene Schäden durch Sauerstoffradikale (z. B. antioxidante Enzyme, Antioxidantien, DNA-Reparatur-Systeme) investiert (Vögel, Nacktmulle), das im Prinzip aber auch bei kurzlebigen Arten vorhanden ist (► Kap. 2). Vor allem für die Größe und Hirnentwicklung brauchen die Nachkommen eine **längere Embryogenese** und **Entwicklungszeit**, oft auch eine **nachgeburtliche Fürsorge**, die die Reproduktionsrate der Art drastisch senken. Diese Arten leben in einer meist stabilen Umwelt, die keine größeren unvorhersehbaren Schwankungen in den Ressourcen aufweist.

**Investitionen in die Reproduktionsrate** sind dagegen besonders bei sogenannten **opportunistischen Arten** zu beobachten, die meist eine **geringe Körpergröße** aufweisen und oft in einem **instabilen Biotop** leben: Nematoden, Fliegen, Mücken, Mäuse und viele weitere Tierordnungen. Sie investieren weniger in die Erhaltung und Stressresistenz der Körperzellen, weil sie oft Opfer von Fressfeinden und Umweltfaktoren sind, dafür aber umso mehr in die **Reproduktionsrate**. Die Nachkommen entwickeln sich meist schnell und ohne Brutfürsorge und sind dabei ebenfalls vielfach Opfer von Fressfeinden. Bei vielen kurzlebigen Arten kommt allerdings hinzu, dass sie der Instabilität der Ressourcen und dem extrinsischen Stress mit unempfindlichen Dauerstadien (Sporen, Samen oder Entwicklungsstadien wie »Dauer« bei *C. elegans*) begegnen. Die oben beschriebenen Zusammenhänge werden als *disposable soma theory* bezeichnet (Bonsall 2006).

Vergleichbar ist die Theorie der alternativen Investitionen mit menschlichem Verhalten, was den Bau etwa von Wohnhäusern bzw. -hütten betrifft: Unter stabilen Verhältnissen von Ressourcen, Boden- und Wasserversorgung werden haltbare Häuser aus Stein mit Elektrizitäts- und Wasserversorgung, Warnanlagen gegen Einbruch etc. gebaut, die Jahrzehnte bis Jahrhunderte genutzt werden können. Unter bedrohlichen instabilen Verhältnissen, wie etwa in den Slums der Großstädte in

Südamerika/Afrika oder Asien, werden provisorische Hütten errichtet, die oft zusammenbrechen, verschüttet oder überschwemmt werden.

Verändern sich die Umgebungsverhältnisse, z. B. das Klima, drastisch, so sind allerdings die großen langlebigen Organismen benachteiligt: Die hohe Abhängigkeit von den Ressourcen und die langen Generationszeiten machen es schwer bis unwahrscheinlich, dass noch eine Adaptation an die veränderten Bedingungen stattfinden kann, während kleine, sich schnell fortpflanzende Arten mit zahlreichen Mutanten unter diesen Bedingungen im Vorteil sind. Das **Aussterben von großen Säugerarten** im Pleistozän oder der Untergang der großen Dinosaurier im Erdmittelalter – vermutlich nach dem Einschlag eines großen Asteroiden mit nachfolgender langer Verdunklung und Abkühlung der Temperaturen – könnte auf diesem Mechanismus beruhen (Holliday 2005).

Dass langlebige Organismen resistenter gegen äußere und innere (oxidative) Stressoren sind, ist oft bestätigt worden: Vielfach hat man Zellen von langlebigen Mausmutanten im Vergleich zu denen von normalen Kontrollen auf ihre Stressresistenz untersucht. Fibroblasten der langlebigen Ames-Zwergmaus etwa zeigten eine deutlich höhere Resistenz gegen alkylierende Agenzien (Salmon et al. 2005). Auch die Erholung von einer UV-induzierten Hemmung der RNA-Synthese erfolgt bei Fibroblasten von langlebigen Mäusen schneller als bei normalen, vermutlich aufgrund von höheren Konzentrationen der Nucleotid-Exzisions-Reparaturenzyme XPC und CSA (Salmon et al. 2008). Bei dem **calorie restriction-Modell**, d. h. bei geringerer Nahrungszufuhr, bei dem bei einer Anzahl von getesteten Tierarten die Lebensdauer verlängert war, wurde ebenfalls eine höhere Stressresistenz gefunden (Kirkwood et al. 2000). Dasselbe gilt für verschiedene Individuen von *C. elegans*, die zufällig eine höhere oder niedrigere Expressionsrate eines Stressproteins aufwiesen: Diejenigen, die mehr Stressproteine enthielten, waren deutlich langlebiger als diejenigen mit weniger Stressprotein (► Kap. 2). Stressproteine dienen allgemein der Stabilisierung von Proteinen und der Abwehr von Stressfolgen. Umgekehrt sind Mutanten mit geringerer Stresstoleranz etwa durch Mutationen antioxidanter Enzyme wie der Superoxid-Dismutase oder Mutationen von DNA-Reparaturprotei-