

THEORETISCHE ALTERNSMECHANISMEN I

Formelabschnitt 1

1. Fortpflanzung und Erhaltung

Das Lebensalter, in dem ein Organismus die Geschlechtsreife erreicht, steht in enger Beziehung zur maximalen Lebenslänge und zur durchschnittlichen Lebensdauer der jeweiligen Art [1]. Der „Verzicht“ auf eine frühe Reproduktion bedeutet also, dass der Organismus später noch die Gelegenheit hat sich fortzupflanzen.

Tiere (z.B. Vögel) mit den höchsten Überlebensraten weisen meist die geringste Fruchtbarkeit auf [2], während sich die anfälligsten - oft sind es Beutetiere langlebiger Arten – am stärksten vermehren. Der Albatros, mit einer niedrigen Vermehrungsrate, kann vierzig Jahre alt werden, während die meisten Singvögel mit hoher Vermehrungsrate, nur vier Jahr werden.

Huntington Chorea ist eine autosomal-dominante Erkrankung des Menschen, die gewöhnlich in der zweiten Lebenshälfte einsetzt. Im vierten Lebensjahrzehnt sind die für die Krankheit typischen Symptome (Anhäufung von Lipofuszin, Gehirnatrophie, Senkung der Toleranz von Kohlehydraten) erkennbar. Huntington Chorea Erkrankte sind aber fruchtbarer als nicht erkrankte Personen. Die relative Reproduktionsfähigkeit der Kranken beträgt 1,14 [3].

Ganz anders verhält sich dazu die Wüstenpflanze Welwitschia. Nur etwa 0,2% ihrer Samen sind keimfähig, doch die Pflanze kann tausend Jahre und länger leben [4].

Offenbar sind Organismen so programmiert, dass sie ihren Bestand bewahren. Dies wird durch eine Vielzahl von Randbedingungen (= Kosten) erzwungen:

1. Soziale Spannungen innerhalb der Population durch eine erhöhte Dichte
2. Überlebenschance der Jungen
3. Überlebensrate der Eltern
4. Eroberung neuer Futterquellen

Die Fortpflanzung ist ein notwendiges Übel (Konkurrenz Jung – Alt), um zumindest ein Teil des Genoms zu erhalten. Nach Dawkins [26] ist der „Sinn“ des Lebens die Erhaltung bzw. Vermehrung der unsterblichen Gene. Entscheidend hierbei ist die genetische Präsenz innerhalb des genetischen Pools einer Art. Die Präsenz kann dadurch erreicht werden, dass die Gene eines Organismus absolut erhalten bleiben, aber auch dadurch, dass der Organismus sich fortpflanzt. Eine andere Möglichkeit besteht darin, den Fortpflanzungserfolg der nächsten Verwandten des Organismus

zu erhöhen, denn deren Gene sind zu einem beträchtlichen Teil mit den eigenen Genen identisch. Die Erhaltungsfähigkeit und die Reproduktionsfähigkeit (im weitesten Sinn) einer Art werden daher für die Fitness von entscheidender Bedeutung sein.

Eine entscheidende Frage lautet:

In welcher Beziehung stehen Erhaltungsfähigkeit m und Reproduktionsrate r einer Art. Ist

$$f = f(m, r) \quad (1.1)$$

die Fitness einer Art und $r(m)$ die implizierte Funktion, die angibt, wieviel von r benötigt wird um f (fest) unter der Verwendung von m zu erzeugen, dann hat man die Identität

$$f = f(m, r(m)). \quad (1.2)$$

Ableitung nach m von (1.2) ergibt

$$\frac{\partial f}{\partial m}(m, r) + \frac{\partial f}{\partial r}(m, r) \frac{\partial r}{\partial m}(m) = 0$$

oder

$$\frac{\partial r}{\partial m}(m) = - \left(\frac{\frac{\partial f}{\partial m}(m, r)}{\frac{\partial f}{\partial r}(m, r)} \right). \quad (1.3)$$

Da die Änderungen der Fitness bezüglich m und r positiv sind, d.h. es gilt

$$\frac{\partial f}{\partial m}(m, r) > 0 \quad \text{und} \quad \frac{\partial f}{\partial r}(m, r) > 0$$

folgt

$$\frac{\partial r}{\partial m}(m) < 0.$$

$r(m)$ ist daher streng monoton fallend, d.h. bei wachsender Erhaltungsfähigkeit m fällt die Reproduktionsrate r bei konstanter Fitness.

Für den einfachsten Fall

$$f(m, r) = mr$$

ergibt sich

$$\frac{dr}{dm} = -\frac{r}{m}$$

d.h.

$$r(m) = \frac{k}{m}, \quad k > 0.$$

Die Reproduktionsrate ist umgekehrt proportional zur Erhaltungsfähigkeit. Es bleibt die Frage, ob diese Beziehung aus allgemeinen Prinzipien abgeleitet werden kann, wenn man die Fitness $f(m, r)$ nicht spezifiziert.

Alles was die Fitness vermindert, wird durch die Evolution während der Phylogenese ausselektiert werden. Wenn z.B. der Nutzen der Erhaltung für die Fitness einer Art zu viele Kosten verursacht, dann wird die Erhaltungsfähigkeit abnehmen. Um einen Organismus am Leben zu erhalten, ist ein Netzwerk von Regelkreisen (Feedback, Feedforward) notwendig, die Eingriffe in das System rückgängig machen. Hierzu ist Energie notwendig, die in den Mitochondrien erzeugt wird. Ein Preis für die Energie sind freie Sauerstoffradikale, die große Schäden in Geweben und an der DNA verursachen. Soll ein Organismus am Leben gehalten werden, muss ein Reparatursystem vorhanden sein, das z.B. die Strangbrüche an der DNA repariert. Die Entscheidung darüber, wie effizient ein solches Reparatursystem arbeitet, ist mit eine Entscheidung darüber, wie lange der Organismus erhalten bleiben soll, denn der Logarithmus der maximalen Lebensdauer einer Art ist proportional zum relativen Ausmaß der Reparatur [6].

Um die asymmetrische Verteilung an einer Membran (hohe intrazelluläre K^+ und niedrige Na^+ Konzentrationen, hohe extrazelluläre Na^+ und niedrige K^+ Konzentrationen) aufrechtzuerhalten, werden bis zu 50% der biologischen Energie verbraucht [7]. Für alle Transportprobleme durch Membranen ist dieses Ionenkonzentrationsgefälle äußerst wichtig [8]. Transportvorgänge wiederum sind für die Erhaltung des Lebens eine Grundvoraussetzung, da durch sie Nährstoffe aber auch m -RNA für den Proteinaufbau befördert werden.

Die Wundheilung, der Abbau von Proteinen in den Lyosomen, die Radikalfängersysteme und die Genauigkeit der Proteinsynthese dienen der Erhaltung des Lebens,

sie sind jedoch mit Kosten verbunden, die nur dann aufgebracht werden, wenn die Fitness verbessert bzw. erhalten wird.

Um sich fortzupflanzen braucht ein Organismus Geschlechtsorgane, Samen, Eier und Hormone. Insbesondere muss die innerartliche Aggression kontrolliert werden. Eine Investition in solche Systeme ist wiederum mit Kosten verbunden. Allein das Vorhandensein des männlichen Geschlechtshormons Testosteron führt zu einer größeren Sterblichkeit gegenüber Kastraten [1]. Chronische Verabreichung von Östrogen führt zur Schädigung von Neuronen im Hypothalamus [9]. Auf der anderen Seite reduziert die Zufuhr von weiblichen Geschlechtshormonen die Osteoporose. Eine Investition während der Phylogenese einer Art, unter Berücksichtigung der Kosten, wird nur dann als genetische Information erhalten bleiben, wenn die Fitness gesteigert wird, d.h. wenn der Mutant erfolgreicher ist als das Original. In Abhängigkeit von den Kosten während der Phylogenese wird sich ein bestimmtes Verhältnis von Lebenserhaltung und Fortpflanzung einstellen.

Es sei

$$m(w_1(t), w_2(t))$$

und

$$r(w_1(t), w_2(t))$$

die Erhaltungsfähigkeit und die Reproduktionsrate in Abhängigkeit von den Kosten $w_1(t)$ für die Erhaltungsfähigkeit und $w_2(t)$ für die Reproduktionsrate. t sei die stammesgeschichtliche Entwicklungszeit. Hierbei soll während der Erhaltung auch eine Fortpflanzung möglich sein. Die Reproduktionsrate gibt die Anzahl der Nachkommen an, die pro Zeiteinheit geboren werden. (Dies soll nicht bedeuten, dass alle Nachkommen auch geschlechtsreif werden.) Es sei

$$F = f(m(w_1, w_2), r(w_1, w_2)) - w_1 m - w_2 r \quad (1.4)$$

die Fitness einer Art in Abhängigkeit von den Kosten.

Wenn F zu jedem Zeitpunkt t bezüglich der Erhaltungsfähigkeit m und der Reproduktionsrate r maximal ist, dann muss

$$\text{grad}F = 0$$

sein, d.h.

$$\frac{\partial f}{\partial m} = w_1 \quad \text{und} \quad \frac{\partial f}{\partial r} = w_2$$

oder ausführlicher

$$\frac{\partial f(m_0(w_1, w_2), r_0(w_1, w_2))}{\partial m} = w_1 \quad (1.5)$$

$$\frac{\partial f(m_0(w_1, w_2), r_0(w_1, w_2))}{\partial r} = w_2 \quad (1.6)$$

Differenziert man (1.5) und (1.6) nach w_1 , dann gilt:

$$f_{mm}(m_0, r_0) \cdot \frac{\partial m_0}{\partial w_1}(w_1, w_2) + f_{mr}(m_0, r_0) \cdot \frac{\partial r_0}{\partial w_1}(w_1, w_2) = 1$$

$$f_{mm}(m_0, r_0) \cdot \frac{\partial m_0}{\partial w_1}(w_1, w_2) + f_{rr}(m_0, r_0) \cdot \frac{\partial r_0}{\partial w_1}(w_1, w_2) = 0.$$

Differenziert man (1.5) und (1.6) nach w_2 , so erhält man

$$f_{mm} \cdot \frac{\partial m_0}{\partial w_2} + f_{mr} \cdot \frac{\partial r_0}{\partial w_2} = 0$$

$$f_{rm} \cdot \frac{\partial m_0}{\partial w_2} + f_{rr} \cdot \frac{\partial r_0}{\partial w_2} = 1$$

oder

$$\begin{pmatrix} f_{mm} & f_{mr} \\ f_{rm} & f_{rr} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{\partial m_0}{\partial w_1} & \frac{\partial m_0}{\partial w_2} \\ \frac{\partial r_0}{\partial w_1} & \frac{\partial r_0}{\partial w_2} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix}.$$

Da F maximal sein soll, ist die Hessematrix

$$H = \begin{pmatrix} f_{mm}(m_0, r_0) & f_{mr}(m_0, r_0) \\ f_{rm}(m_0, r_0) & f_{rr}(m_0, r_0) \end{pmatrix}$$

negativ definit, d.h. invertierbar

$$H^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{\partial m_0}{\partial w_1} & \frac{\partial m_0}{\partial w_2} \\ \frac{\partial r_0}{\partial w_1} & \frac{\partial r_0}{\partial w_2} \end{pmatrix}.$$

Da H negativ-definit und symmetrisch ist, ist auch H^{-1} negativ-definit und symmetrisch, d.h.

$$\frac{\partial m_0}{\partial w_1} < 0 \quad \text{und} \quad \frac{\partial r_0}{\partial w_2} < 0 \quad (1.7)$$

und

$$\frac{\partial m_0}{\partial w_2} = \frac{\partial r_0}{\partial w_1}. \quad (1.8)$$

Aus (1.8) folgt

$$\frac{\partial m_0}{\partial t} \cdot \frac{\partial w_1}{\partial t} = \frac{\partial r_0}{\partial t} \cdot \frac{\partial w_2}{\partial t}.$$

Wenn die maximale Fitness zu jedem Zeitpunkt erhalten bleiben soll, muss

$$F_0 = f(m_0, r_0) - w_1 m_0 - w_2 r_0 \quad (1.9)$$

eine Erhaltungsgröße sein, d.h.

$$\frac{dF_0}{dt}(t) \equiv 0, \quad \text{für alle } t.$$

Nun ist

$$\begin{aligned}
\frac{dF_0}{dt} &= f_m(m_0, r_0) \frac{dm_0}{dt} + f_r(m_0, r_0) \frac{dr_0}{dt} - \frac{dw_1}{dt} m_0 - w_1 \frac{dm_0}{dt} - \frac{dw_2}{dt} r_0 - w_2 \frac{dr_0}{dt} \\
&= w_1 \frac{dm_0}{dt} + w_2 \frac{dr_0}{dt} - \frac{dw_1}{dt} m_0 - w_1 \frac{dm_0}{dt} - \frac{dw_2}{dt} r_0 - w_2 \frac{dr_0}{dt} \\
&= -\frac{dw_1}{dt} m_0 - \frac{dw_2}{dt} r_0
\end{aligned} \tag{1.10}$$

Aus (1.10) folgt somit

$$w'_1(t) = -\frac{r_0}{m_0} w'_2(t) .$$

Aus (1.8) ergibt sich

$$\frac{dr_0}{dt} \cdot \frac{dw_2}{dt} = \frac{dm_0}{dt} \cdot \frac{r_0}{m_0} \cdot \frac{dw_2}{dt} .$$

Wegen $\frac{dw_2}{dt} \neq 0$ für alle t , erhält man

$$\frac{dr_0}{r_0} = -\frac{dm_0}{m_0}$$

oder

$$m_0(t) = \frac{K}{r_0(t)} , K > 0 . \tag{1.11}$$

Gleichung (1.11) besagt also, dass die Erhaltungsfähigkeit $m_0(t)$ einer Art zu jedem Zeitpunkt t seiner stammesgeschichtlichen Entwicklungszeit umgekehrt proportional zur Reproduktionsrate zur Zeit t ist. Wird $r_0(t)$ klein, dann wird die Erhaltungsfähigkeit groß werden.

Ein Beispiel für „Unsterblichkeit“ ist der Schlauchpilz *Podospora anserina* [10]. Das Altern des Wildstammes dieses Pilzes beginnt am 26. Tag der Kultur; der mutante Stamm *P. incoloris* altert ab dem 42. Tag, der mutante Stamm *P. vivax* ab dem 66.

Tag, der doppelmutante Stamm *P. incoloris/vivax* aber zeigt keine Alterserscheinungen innerhalb von 385 Tagen. Der Pilz hat insbesondere zwei Unnatürlichkeiten:

1. er zeigt endloses Wachstum,
2. er ist steril.

Während der Phylogenese wird eine Art bestrebt sein, ihre Fitness f_0 mit geringst möglichen Kosten zu erhalten, d.h.

$$K(m(t), r(t)) = w_1(t)m(t) + w_2(t)r(t)$$

ist minimal unter der Nebenbedingung

$$f(m(w_1, w_2), r(w_1, w_2)) \equiv f_0.$$

Es sei

$$L(m, r, \lambda) = w_1 m + w_2 r - \lambda(f(m, r) - f_0). \quad (1.12)$$

Wegen der Minimalität ergibt sich aus (1.12)

$$\begin{aligned} \frac{w_1(t)}{w_2(t)} &= \left(\frac{\partial f}{\partial m}(m_0(t), r_0(t)) / \frac{\partial f}{\partial m}(m_0(t), r_0(t)) \right) \\ &= - \frac{\partial r}{\partial m}(m_0(t)) . \end{aligned} \quad (1.13)$$

Im Minimalpunkt $m_0(t)$ ist die negative Änderung der Reproduktionsrate bezüglich der Erhaltungsfähigkeit gleich dem Verhältnis der Kosten für die Erhaltungsfähigkeit und der Fortpflanzungsrate. Aus

$$\begin{aligned} f(m_0(w_1, w_2, f_0), r_0(w_1, w_2, f_0)) &\equiv f_0 \\ w_1 - \lambda \frac{\partial f(m_0(w_1, w_2, f_0), r_0(w_1, w_2, f_0))}{\partial m} &\equiv 0 \\ w_2 - \lambda \frac{\partial f(m_0(w_1, w_2, f_0), r_0(w_1, w_2, f_0))}{\partial r} &\equiv 0 \end{aligned} \quad (1.14)$$

folgt durch Differenzieren nach w_1

$$\begin{pmatrix} 0 & -f_m & -f_r \\ -f_m & -\lambda f_{mm} & -\lambda f_{rm} \\ -f_r & -\lambda f_{mr} & -\lambda f_{rr} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{\partial \lambda}{\partial w_1} \\ \frac{\partial m_0}{\partial w_1} \\ \frac{\partial r_0}{\partial w_1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ -1 \\ 0 \end{pmatrix}. \quad (1.15)$$

Die Matrix auf der linken Seite ist die geränderte Hesse-Matrix. Wegen der Bedingung zweiter Ordnung ist

$$\det \begin{pmatrix} 0 & -f_m & -f_r \\ -f_m & -\lambda f_{mm} & -\lambda f_{rm} \\ -f_r & -\lambda f_{mr} & -\lambda f_{rr} \end{pmatrix} = d < 0. \quad (1.16)$$

Löst man die Gleichung (1.15) mit Hilfe der Cramerschen Regel nach $\frac{\partial m_0}{\partial w_1}$ auf, so ergibt sich

$$\frac{\partial m_0}{\partial w_1} = \frac{\det \begin{pmatrix} 0 & 0 & -f_r \\ -f_r & -1 & -\lambda f_{rm} \\ -f_r & 0 & -\lambda f_{rr} \end{pmatrix}}{d} = \frac{f_r^2(m_0, r_0)}{d} < 0 \quad (1.17)$$

d.h. die Erhaltungsfähigkeit fällt, wenn der Preis dafür steigt. Analog ergibt sich

$$\frac{\partial r_0}{\partial w_1} = \frac{-f_m f_r}{d} > 0$$

$$\frac{\partial m_0}{\partial w_2} = \frac{-f_m f_r}{d} > 0.$$

Damit gilt

$$\frac{\partial r_0}{\partial w_1} = \frac{\partial m_0}{\partial w_2} \quad (1.18)$$

d.h.

$$\frac{\partial m_0}{\partial t} \cdot \frac{\partial w_1}{\partial t} = \frac{\partial r_0}{\partial t} \cdot \frac{\partial w_2}{\partial t} . \quad (1.19)$$

Aus (1.14) ergibt sich durch Differentiation nach t

$$f_m(m_0, r_0) \frac{\partial m_0}{\partial t} + f_r(m_0, r_0) \frac{\partial r_0}{\partial t} = \frac{\partial f_0}{\partial t} . \quad (1.20)$$

Wenn die Fitness der Art während der Phylogenese konstant ist, dann folgt aus (1.14) und (1.20)

$$\frac{w_1(t)}{\lambda} \cdot \frac{\partial m_0}{\partial t} + \frac{w_2(t)}{\lambda} \cdot \frac{\partial r_0}{\partial t} = 0 , (\lambda \neq 0).$$

Gilt $\frac{\partial r_0}{\partial t} \neq 0$ für alle t , dann ist

$$\frac{dw_1}{w_1} = - \frac{dw_2}{w_2}$$

d.h.

$$w_1(t) = \frac{C}{w_2(t)} , C > 0 .$$

Minimiert eine Art die Kosten bei einer konstanten Fitness, dann ist das Produkt aus den Kosten für die Erhaltungsfähigkeit und der Reproduktionsrate zu jedem Zeitpunkt der Phylogenese konstant.

2. Ontogenese und Altern

Formelabschnitt 2

Vergleicht man die Alterungsperioden von Ratten und Menschen, so erkennt man, dass die Kindheit des Menschen viel stärker ausgeprägt ist, als die Kindheit der Ratte [11]. Einem Monat der Ratte entspricht in dieser Zeit 5,94 Jahre des Menschen. Während allen anderen Zeiten entspricht ein Monat der Ratte 2,4 Jahre

des Menschen. Vergleicht man die Wachstumskurven (Länge, Gewicht, Ossifikation, sexuelle Reifung) von eineiigen Zwillingen (EZ) mit zweieiigen Zwillingen (ZZ), so stellt man bei den (EZ) größere Übereinstimmung fest [12]. Entscheidend ist hierbei, dass die Steigungen der Wachstumskurven bei EZ gleich sind, während die Funktionswerte Unterschiede aufweisen, d.h. dass die Entwicklungsimpulse, die auf bestimmten Enzymmengen beruhen, genetisch determiniert sind.

Sohal und Allen [13] postulieren, dass eine metabolische Uhr existiert, die durch freie Radikale die Genexpression und damit die Entwicklung und die Alterung eines Organismus steuert. Unterstützt wird diese Hypothese durch die Tatsache, dass fast alle Tiere im Laufe ihres Lebens dieselbe Menge an chemischer Energie verbrauchen, etwa 25 bis 40 Millionen Kalorien pro 0,45 kg (englisches Pfund), wie ein Elefant im Laufe seiner 55 bis 60 Jahren. Der Mensch bildet eine Ausnahme, da er während seines Lebens ungefähr 80 Millionen Kalorien verbraucht [6], [14].

Die einzige Methode die maximale Lebenslänge von Tieren (Mäusen, Ratten, Hunden, wahrscheinlich auch Primaten) zu verlängern, ist eine kalorienbegrenzte Diät ohne Fehlernährung [15], [16], [17]. Die unterernährten Tiere haben insbesondere auch andere physiologische Parameter, so sind z.B. Blutdruck, Blutzucker, Insulin, Cholesterin, Triglyceride, Calcitonin und T_3 erniedrigt. Bemerkenswert in diesem Kontext ist die Tatsache, dass Tiere, die schon nach Entwöhnung auf Diät gesetzt werden, sich langsamer entwickeln und sich weniger fortpflanzen. Untersucht man die Hormonspiegel von Östradiol und Testosteron, so stellt man bei den unterernährten Tieren einen Abfall fest. Die Unterernährung ist also ein Signal für den Organismus auf „bessere Zeiten“ für die Reproduktion zu warten. Bestätigt wird diese Interpretation durch die Tatsache, dass wieder vollernährte Tiere eine höhere Reproduktionsrate aufweisen.

Zusammenfassend lässt sich also die Hypothese postulieren, dass die bis zur Zeit t umgesetzte Energie ein Biomarker für die Entwicklung und Alterung eines Organismus ist. Die Umsetzung der metabolischen Prozesse erfolgt über Signalgeber, (z.B. freie Radikale, die besonders in den Mitochondrien der Zellen erzeugt werden) die die Genexpression beeinflussen. Die Energiefreisetzung einer Art hängt letztlich von der Phylogenese ab. Die Randbedingungen während der Phylogenese bestimmen, ob eine Art sich während der Ontogenese langsam entwickelt, oder ob sie schnell ihr Funktionalitätsmaximum erreichen muss. Letzteres bedeutet eine hohe Stoffwechsel

rate (Energiefluss). Die spezifische Stoffwechselrate beträgt beim Menschen ungefähr 35 cal/g pro Tag, während die der Feldmaus 180 cal/g pro Tag beträgt [12]. Die hohe Stoffwechselrate ist somit charakteristisch für die Ontogenese einer Art. Die Reaktion auf eine Unterernährung ist eine evolutionäre Adaption, die die Tiere in einer präreproduktiven Entwicklungsstufe festhält. Ein Kennzeichen für die unterernährten Tiere ist, dass die Abwehr der freien Sauerstoffradikalen zunimmt, so ist z.B. der Superoxid Dismutase bei unterernährten Tieren erhöht. Nach Sohal und Allen [13] ist daher das Entwicklungssignal vermindert.

Nimmt man an, dass mit dem Wachstum eines Organismus auch dessen Funktionalität $F(t)$ ansteigt, so kann man für kleine t

$$F(t) \sim e^{at} \quad , \quad a > 0$$

setzen [18]. Induziert das Wachstum über biochemische Signale (Energie \rightarrow Radikal \rightarrow Gen) die Ontogenese des Organismus, so wird der Wachstumsparameter α durch die Energiefreisetzung $E(t)$ bis zur Zeit t reduziert. Für $E(t)$ kann man den Ansatz

$$E(t) \sim \int_0^t F(t') dt'$$

machen.

Für die Funktionalität des Organismus zur Zeit t gilt somit

$$\begin{aligned} \frac{dF}{dt} &= \left(a - b \cdot \int_0^t F(t') dt' \right) \cdot F(t) \\ &=: f(t)F(t) \end{aligned} \tag{2.1}$$

Der Proportionalitätsfaktor b wird im Allgemeinen vom Wachstumsparameter a abhängen, d.h. es ist $b = b(a)$.

Der Zeitpunkt t_{\max} der maximalen Funktionalität $F(t_{\max})$ ergibt sich aus (2.1)

$$\frac{dF}{dt} = 0 \Leftrightarrow a = b(a) \cdot \int_0^{t_{\max}} F(t') dt' .$$

Die Integro-Differentialgleichung (2.1) kann analytisch gelöst werden. Es ist

$$\begin{aligned} f'(t) &= b(a)F(t) \\ f''(t) &= -b(a)F'(t) \end{aligned}$$

d.h.

$$f''(t) = f(t)f'(t)$$

und somit

$$f'(t) = \frac{1}{2}(f(t) - c^2)$$

$$f(0) = a, \quad f'(0) = -b(a), \quad F(0) =: -b(a) \cdot F_0$$

d.h.

$$c^2 = a^2 + 2b(a)F_0 . \tag{2.2}$$

Mit einem Ansatz der Form

$$f(t) = \frac{1}{g(t)} + c$$

erhält man

$$f(t) = c - 2c \frac{c-a}{(c-a) + (c+a)e^{-ct}} ,$$

wobei $f(0) = a$ und $\lim_{t \rightarrow \infty} f(t) = -c$ ist.

Hieraus ergibt sich mit $F(0) = F_0$ und $\lim_{t \rightarrow \infty} F(t) = 0$ die Funktionalität zur Zeit t

$$F(t) = \frac{2c^2 A}{b(a)} \cdot \frac{e^{-ct}}{(Ae^{-ct} + 1)^2} , \tag{2.3}$$

wobei $A = \frac{c+a}{c-a}$ ist.

Die Funktionalität erreicht ihr Maximum für

$$t_{\max} = \frac{\ln A}{c} \quad (2.4)$$

und es gilt

$$F(t_{\max}) = \frac{a^2}{2b(a)} + F_0 \quad (2.5)$$

Aus (2.4) erkennt man, dass t_{\max} für

$$c = \sqrt{a^2 + 2b(a)F_0} \rightarrow a$$

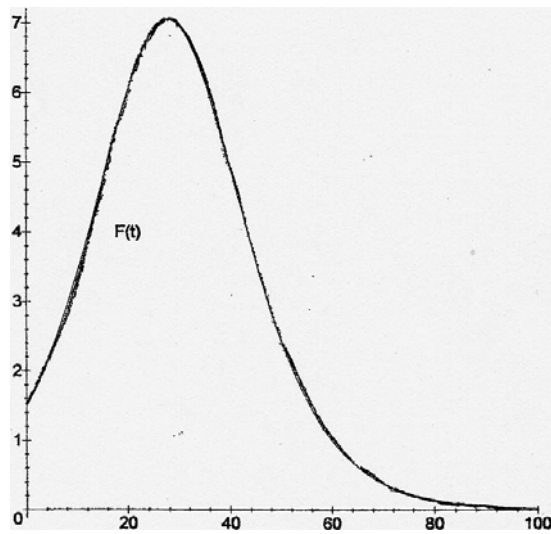
sehr spät erreicht wird. Je kleiner $b(a)F_0$ ist, um so später wird das Funktionalitätsmaximum erreicht. Da $b(a) = b$ ist, bestimmt also der Wachstumsparameter a und der Anfangswert F_0 , d.h. die Funktionalität, die von Anfang an im Organismus vorhanden ist, das Altern.

Wegen

$$F(t_{\max}) = \frac{a^2}{2b(a)} + F_0$$

kann ein Organismus nur dann eine große Funktionalität erreichen, wenn $b(a)$ klein bzw. F_0 groß ist. Wenn also ein Organismus die Möglichkeit hat langsam zu wachsen, so kann durch kleines $b(a)$ ein großes t_{\max} erreicht werden. Gleichzeitig wird dadurch die notwendige maximale Funktionalität erreicht, auch wenn F_0 klein ist. Die beste Strategie in diesem Modell, ein hohes Alter zu erreichen, ist also ein unfertiges Wesen zu schaffen, das sehr langsam wächst.

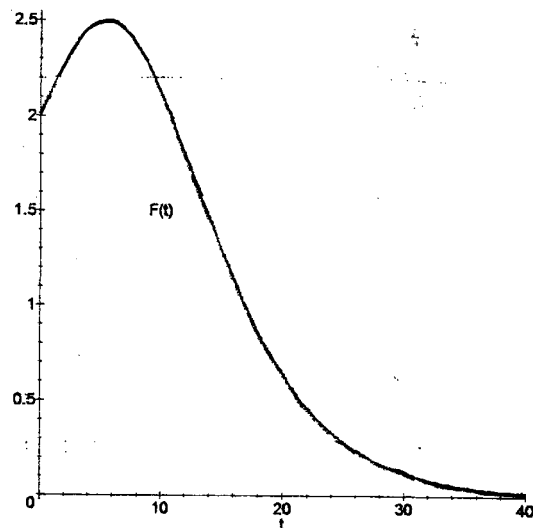
Bild 1 zeigt $F(t)$ mit $a = 0,09$, $b(a) = a^3$ und $F_0 = 1,5$.



Der Faktor a ist hierbei so gewählt, dass er dem ungefähren Wachstumsfaktor $a = 0,09 \text{ Jahr}^{-1}$ beim Menschen entspricht [19].

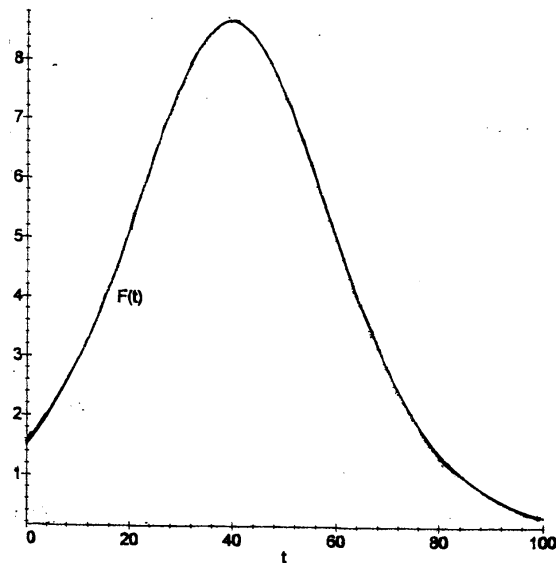
Bei $t_{\max} = 30$ Jahren liegt das Funktionalitätsmaximum, das der Erfahrung beim Menschen entspricht [15].

Bild 2 zeigt den Graphen von $F(t)$ für $a = 0,08 \text{ Monate}^{-1}$, $b(a) = a^2$ und $F_0 = 2$.



Für $t_{\max} = 8$ Monate wird das Funktionalitätsmaximum erreicht. Bild 2 kann als die Funktionalität von weißen Ratten mit einer maximalen Lebenslänge von 40 Monaten [15], interpretiert werden. Besonders deutlich erkennt man aus Bild 2 die kurze Kindheit von Ratten.

Bild 3 zeigt die Funktionalität beim Menschen mit $a = 0,07 \text{ Jahr}^{-1}$, $b(a) = a^3$ und $F_0 = 1,5$.



Man erkennt deutlich, dass das Funktionalitätsmaximum im Vergleich zu Bild 1 um ungefähr 10 Jahre verschoben ist. Insbesondere ist der Funktionalitätsabbau (das Altern) verzögert.

In den letzten Jahren wird ein zunehmend schnellerer Ablauf der ontogenetischen Entwicklung (Akzeleration) beobachtet. So stieg das Geburtsgewicht seit Beginn des 20. Jahrhunderts von 3150 g auf maximal 3450 g und die Körperlänge bei Geburt von 50 cm auf maximal 51,5 cm [12]. Ein weiterer Bereich, in dem sich die säkuläre Akzeleration zeigt, sind die altersspezifischen Krankheiten. Der Häufigkeitsspiegel des Erkrankungsalters hat sich für die Krankheiten, die in einem bestimmten Alter auftreten, zu jüngeren Jahren verschoben (Chorea minor = infektiöser Veitstanz, Wucherung der Mandeln, Tuberkulose) [12]. Aus dem Modell und den eben beschriebenen Tatsachen kann man spekulativ den Schluss ziehen, dass sich der Alterungsprozess bei den jetzt lebenden Menschen jedoch beschleunigt hat. Das häufig angeführte Gegenargument, dass die Akzeleration zu einer späteren Menopause geführt hat, bedeutet nur, dass die reproduktive Phase verlängert ist. Dies bedeutet jedoch nicht, dass der Alterungsprozess verzögert wird. Es ist sogar möglich, dass die Fitness vermindert wird [20]. Züchtet man Mehlkäfer und selektioniert auf Tiere, die sich früh fortpflanzen, so produzieren diese Tiere in einer frühen Lebensphase große Mengen an Nachkommen, aber sie altern und sterben

auch eher. Selektioniert man bei Tauflieden auf einen späten Fortpflanzungsbeginn, dann bekommen diese Tiere Nachkommen, die sich in einem späteren Lebensabschnitt reproduzieren, gleichzeitig lebten diese auch länger und hatten insgesamt weniger Nachkommen [21].

Das Modell und die eben angeführten Fakten sprechen dafür, dass der Fortpflanzungsbeginn und die dadurch biochemisch induzierten Regulationsveränderungen für das Alternstempo verantwortlich sind. Der Fortpflanzungsbeginn (Wachstum) scheint das angestrebte „Ziel“ einer Art zu sein (siehe auch das Altern der unterernährten Tiere).

Im Modell bestimmen der Wachstumsparameter und die Anfangsbedingungen wegen

$$F(t) \sim e^{\left(-\sqrt{a^2 + 2b(a)F_0}\right)t}, \quad t \text{ groß}$$

deren Verlust an Funktionalität.

3 Altern und der Vitauct-Prozeß

Formelabschnitt 3

Kennzeichnend für den Alterungsprozess ist die verminderte Zuverlässigkeit der Regulation der Homöostase [1]. Gleichzeitig entstehen aber auch Adaptionen, die dem Zerfall entgegengerichtet sind. V. Frolkis [22] spricht in diesem Zusammenhang von einem Vitauct-Prozess. Der Vitauct-Prozess beinhaltet Kompensation, Restauration und Projektion. So kommt es durch einen Abbau von Zellen zu einer Hypertrophie der verbleibenden Zellen, die die Aufgaben der untergegangenen Zellen zum Teil übernehmen. Die hypertrophierten Zellen zeigen häufig eine Vielkernigkeit, die die Oberfläche von Kern und Cytoplasma vergrößert und dadurch die Stoffwechsellistung verbessert.

Mit zunehmendem Alter verschlechtert sich das Gedächtnis (insbesondere das Kurzzeitgedächtnis). Kompensiert wird dieser Verlust zum Teil durch ein verbessertes „logisches Gedächtnis“. Der Vitauct-Prozess wirkt dem Alterungsprozess entgegen, indem er die Homöostase stabilisiert.

Im Modell in 2. wurde das Wachstum durch die verbrauchte „Energie“ reduziert, denn es galt

$$\dot{F}(t) = (a - b(a) \cdot \int_0^t F(t') dt') F(t) \quad (3.1)$$

Die Größe

$$E(t) = b(a) \cdot \int_0^t F(t') dt'$$

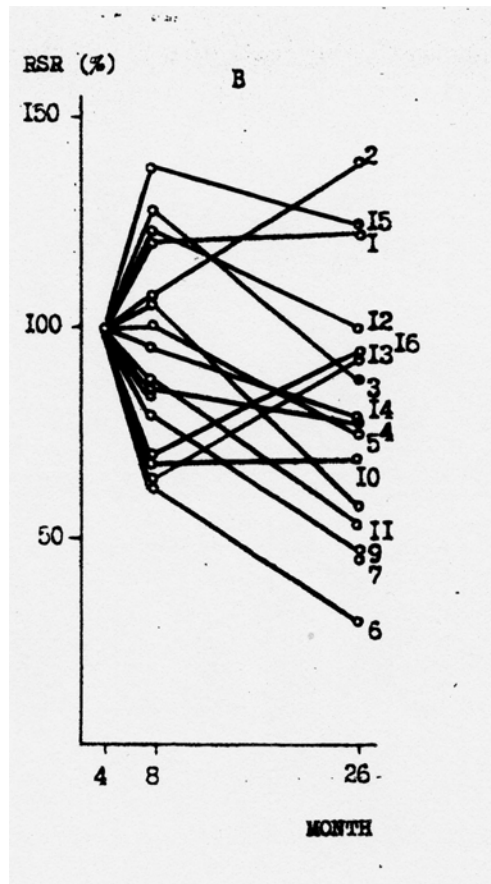
charakterisiert das Altern der Funktionalität, die das Wachstum zu jedem Zeitpunkt $t \geq 0$ modifiziert. Wegen $\lim_{t \rightarrow \infty} F(t) = 0$ wird $F(t)$ beliebig klein. Global gesehen ist dies für das Altern kennzeichnend. Lokal, d.h. in Subsystemen eines Organismus, kann sich Altern auch dadurch zeigen, dass das Subsystem wächst, d.h. dass $F(t)$ sehr groß wird. Gerade die Divergenz der Dynamik der verschiedenen Subsysteme ist ein Merkmal des Alterungsprozesses.

Charakteristisch für den Alterungsprozess ist die Tatsache, dass keine neuen Ordnungsstrukturen mehr entstehen, sondern ausgehend von einem Optimum räumlich-zeitlicher Organisation der Ordnungsgrad des Gesamtsystems vermindert wird. Altern findet nicht nur in verschiedenen zellulären Strukturen statt: Zellkern, Mitochondrien, Membranen, sondern auch in verschiedenen Arten von Zellen: Nerven-, Leber-, Herz- und Muskelzellen.

Der Übergang der Ordnung zur Unordnung erfolgt auf zwei Arten. Zum einen fallen die Sollwerte und zum anderen steigen die Sollwerte von physiologischen Parametern. So nimmt die Glykolyse im Gehirn ab, während sie im Herzen zunimmt. Das Membranpotential ist ein wichtiges Regulativ zur Erhaltung des inneren Milieus einer Zelle. Sein Wert fällt nur wenig in Leber- und Muskelzellen, während es in Schilddrüsenzellen fällt und in glatten Muskelzellen in den Gefäßen ansteigt. In den meisten Neuronen bleibt das Membranpotential konstant, aber in manchen Zellen steigt, bzw. fällt es.

Ein ebenso uneinheitliches Bild ergibt sich bei der Proteinsynthese. Bild 4 zeigt den relativen Proteingehalt in verschiedenen Geweben bei jungen Ratten (4 Monate), erwachsene Ratten (8 Monate) und alten Ratten (26 Monate) [22].

1. Vorderer Kortex
2. Motorischer Kortex
3. Caudatum
4. Hippokampus
5. Stammhirn
6. Hypothalamus
7. Hypophyse
8. Spinal Cord
9. Skelettmuskel
10. Myokard
11. Nebennieren
12. Hoden
13. Darmepithel
14. Knochenmark
15. Leber
16. Nieren



Der generellen Abnahme der Gesamtkörperproteinsynthese steht z.B. eine um 40% erhöhte Nierenproteinsynthese gegenüber.

Eine besondere nicht-lineare Dynamik der Proteinsynthese liegt bei den Sprague-Dawley Ratten in den Haaren vor. Bis zu einem halben Jahr steigt die Konzentration von Isoleucin und Valin in den Haaren signifikant an, während die anderen Aminosäuren gleichbleibende oder rückläufige Konzentrationswerte aufweisen. Vom 12. bis 24. Monat findet man bei fast allen Aminosäuren verminderte Spiegel. Im Alter von 30 Monaten steigen die Konzentrationen erneut an.

Die Enzymaktivität der meisten Enzyme ist im Alter verändert. Manche Enzyme verlieren an Aktivität (Hexokinase in der Leber, Katalase in den Nieren), bei anderen steigt jedoch die Aktivität (Katalase in der Leber, Cholesterolesterase in der Aorta). Besonders hervorzuheben ist aber die Tatsache, dass es Enzyme (Katalase, Cytochrom *c*) gibt, deren Aktivität in der Leber steigt, während sie in den Nieren fällt [22], [1], [15]. Da fast alle Stoffwechselforgänge durch Enzyme gesteuert werden, wirkt sich ein Aktivitätswechsel bei Enzymen auch auf alle Stoffwechselforgänge aus (Proteinstoffwechsel).

Die Beispiele zeigen, dass die Dynamik von Subsystemen während des Lebens ganz unterschiedlich sein kann. Es scheint also so, dass das Wachstumsgesetz eines Subsystems ein spezifisches Alterungsgesetz induziert (Vergleiche auch 1. und 2. oder das Wear and Tear Problem der Gerontologie [1]).

Betrachtet man nochmals (2.1)

$$\dot{F}(t) = (a - b(a) \cdot \int_0^t F(t') dt') F(t) ,$$

so erkennt man, dass das Wachstumsgesetz

$$w(F(t)) = a$$

einen Alterungsprozess $A(t)$, dessen „Auswirkungen“ durch

$$m(A(t)) = b(a) \cdot \int_0^t F(t') dt'$$

gegeben ist.

Wird also ein Subsystem durch die Dynamik $D(t)$ beschrieben, so kann (2.1) verallgemeinert werden zu

$$\dot{D}(t) = [w(D(t)) - m(A(t))] \cdot D(t) , \quad D(0) = D_0 . \quad (3.2)$$

Der Vitauct-Prozess wirkt dabei dem Alterungsprozess während der Lebenszeit T durch Adaptionenmechanismen entgegen.

$D(t)$ und $A(t)$ kann man also dadurch bestimmen, dass (3.1) gilt und

$$I = \int_0^T \alpha \cdot A(t) dt , \quad \alpha \in \mathbb{R}$$

minimal wird ($A(t) > 0$).

Für ein optimales Paar $(D, A) \in C^1[0, T] \times C^1[0, T]$ muss das Funktional

$$I^* = \int_0^T (\alpha A(t) + \lambda \left[\dot{D}(t) - (w(D(t)) - m(A(t))) \cdot D(t) \right]) dt$$

minimal werden.

Aus den Euler-Gleichungen mit den Variablen D, \dot{D} und A ergibt sich

$$\dot{\lambda}(t) = - \left[\frac{dw}{dD}(D(t))D(t) + w(D(t)) - m(A(t)) \right] \lambda(t) \quad (3.3)$$

für alle $t \in [0, T]$ und

$$\alpha + \frac{dm}{dA}(A(t))D(t)\lambda(t) = 0 \quad (3.4)$$

für alle $t \in [0, T]$. Mit

$$\bar{\lambda}(t) = D(t)\lambda(t) \text{ für alle } t \in [0, T]$$

ergibt sich aus (3.3)

$$\dot{\bar{\lambda}}(t) = - \frac{dw}{dD}(D(t))D(t)\bar{\lambda}(t) \quad (3.5)$$

Aus (3.4) erhält man

$$- \frac{dm}{dA}(A(t))\bar{\lambda}(t) = \alpha \quad (3.6)$$

für alle $t \in [0, T]$. Somit gilt

$$\bar{\lambda}(t) = \bar{\lambda}(0) \exp \left(- \int_0^t \frac{dw}{dD}(D(t'))D(t') dt' \right) \quad (3.7)$$

mit

$$\bar{\lambda}(0) = - \frac{\alpha}{\frac{dm}{dA}(A(0))} \quad (3.8)$$

Aus (3.6) folgt

$$\frac{dm}{dA}(A(t)) = \frac{dm}{dA}(A(0)) \exp \left(\int_0^t \frac{dw}{dD}(D(t'))D(t') dt' \right) \quad (3.9)$$

Durch Rückkopplung induziert also das Wachstumsgesetz einen spezifischen Alterungsprozess. Wachsen erzeugt neue biochemische Umgebungen, die wiederum die Dynamik verändern. Nicht eliminierte Radikale führen zu Schäden an der DNA,

Membranen und Geweben. Hormone verändern ihre Rezeptoren und das Vorhandensein von Zucker führt zu Glykierung von Proteinen [23].

Es ist also naheliegend, dass ein „verzögertes“ Wachstum auch zu einem verlangsamten Alterungsprozess führt (siehe unterernährte Tiere).

Es gibt nun mehrere Möglichkeiten Wachstum bei Systemen zu modellieren. Bertalanffy [18] beschreibt das Wachstum von Biomolekülen, Zellen und des Gesamtorganismus durch Funktionen des Typs

$$\dot{D}(t) = \eta D^\alpha(t) - \chi D^\beta(t) \quad , \quad \eta, \chi \in \mathbb{R} \quad (3.10)$$

In vielen Fällen ist $\beta = 1$. Dann ist die Lösung von (3.10)

$$D(t) = \left(\frac{\eta}{\chi} - \left[\frac{\eta}{\chi} - D_0^{1-\alpha} \right] e^{-(1-\alpha)\chi t} \right)^{\frac{1}{1-\alpha}} \quad . \quad (3.11)$$

Für

$$\frac{1}{1-\alpha} \leq 1$$

hat $D(t)$ keinen Wendepunkt. Für

$$\frac{1}{1-\alpha} > 1$$

ist der Verlauf von $D(t)$ sigmoid. Für $\beta = 1$ lässt sich das Wachstumsgesetz auch in der Form

$$\dot{D}(t) = w(D(t))D(t)$$

mit

$$w(D(t)) = \eta D^{\alpha-1} - \chi$$

schreiben. Daher ist

$$\frac{dw}{dD} = \eta \cdot (\alpha - 1) D^{\alpha-2} \quad .$$

Somit folgt aus (3.9)

$$\frac{dm}{dA}(A(t)) = K \exp \left(\int_0^t \eta(\alpha-1) D^{\alpha-1}(t') dt' \right) \quad (3.12)$$

für alle $t \in [0, T]$, $K \in \mathbb{R}$.

Setzt man (3.11) in (3.12) ein, so erhält man

$$\frac{dm}{dA}(A(t)) = \frac{KD_0^{(1-\alpha)}}{\frac{\eta}{\chi}(e^{(1-\alpha)\chi t} - 1) + D_0^{(1-\alpha)}} \quad (3.13)$$

für alle $t \in [0, T]$.

Besitzt $\frac{dm}{dA}(A): \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}$ eine Umkehrfunktion f , so erhält man aus (3.13)

$$A(t) = f \left(\frac{KD_0^{(1-\alpha)}}{\frac{\eta}{\chi}(e^{(1-\alpha)\chi t} - 1) + D_0^{(1-\alpha)}} \right) \quad (3.14)$$

für alle $t \in [0, T]$.

$D(t)$ erfüllt nach (3.2) die Bernoullische Differentialgleichung

$$\dot{D}(t) = -(\chi + m(A(t)))D(t) + \eta D^\alpha(t), \quad \alpha \neq 1. \quad (3.15)$$

Die Lösung von (3.15) ist

$$D(t) = e^{\int_0^t (\chi + m(A(t'))) dt'} \cdot \left[\int_0^t (1-\alpha)\eta e^{-(\chi + m(A(s)))s} ds + D_0^{(1-\alpha)} \right]^{\frac{1}{1-\alpha}}. \quad (3.16)$$

$D(t)$ beschreibt also die Dynamik eines Subsystems, das wächst und hierdurch einen Veränderungsprozess (Alterungsprozess) erzeugt, wobei die Veränderung durch den Vitauct-Prozess minimiert wird. Betrachtet man den Vitauct-Prozess von der evolutionär biologischen Seite, so beschreibt $D(t)$ die Dynamik eines Subsystems, wobei der Veränderungs- und der Vitauct-Prozess gerade so bestimmt sind, dass die größte Fitness des Gesamtsystems erreicht wird.

Durch eine entsprechende Wahl von $m(A)$ lassen sich die charakteristischen Funktionstypen $DA(t)$ (= Dynamik mit Altern), $DO(t)$ (= Dynamik ohne Altern) erzeugen.

Wählt man z.B. $m(A) = \ln(A)$, so erhält man für $\eta = \chi = 1$, $D_0 = 1$, $\alpha = \frac{2}{3}$, $K = 1$ den Alterungsprozess

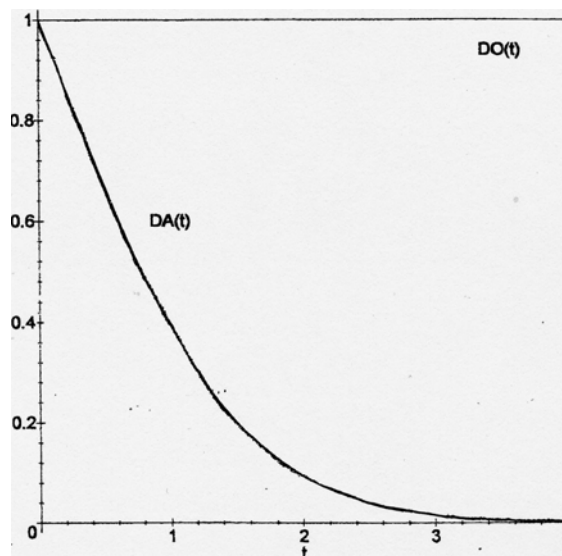
$$A(t) = e^{\frac{1}{3}t}.$$

Die Dynamik des Systems wird durch

$$DA(t) = \frac{e^{-t-t^2/6}}{-\sqrt{\pi}e^{3/2}\sqrt{6}\operatorname{erf}\left(\frac{1}{6}\sqrt{6t} + \frac{1}{2}\sqrt{6}\right) + 6 + \sqrt{\pi}e^{3/2}\sqrt{6}\operatorname{erf}\left(\frac{1}{2}\sqrt{6}\right)}$$

bestimmt, ($\operatorname{erf}(x)$ = Fehlerfunktion).

Bild 4 zeigt sowohl $DO(t)$ und $DA(t)$.



Wählt man $\eta = 4$, $\chi = 2$, $D_0 = 1$, $\alpha = \frac{1}{2}$, $K = 1$, so ist

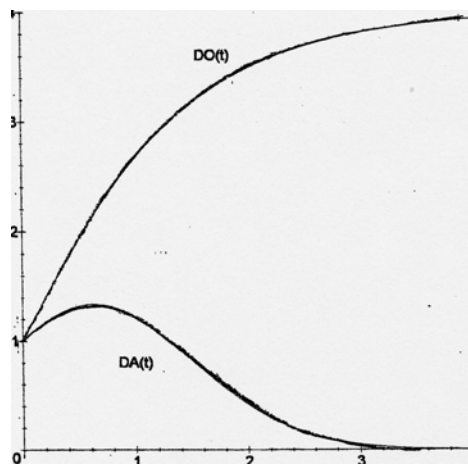
$$DO(t) = (2 - e^{-t})^2$$

und

$$DA(t) = \frac{(2e^t - 1)^{(-\ln 2 - t)} e^{(t - \text{dilog}(2e^t))}}{\frac{\pi^2}{e^{12}}}$$

$$(\text{dilog}(t) = \int_0^t \frac{\ln x}{1-x} dx).$$

Bild 5 zeigt $DO(t)$ und $DA(t)$.



Der zugrundeliegende Alterungsprozess ist hierbei

$$A(t) = 2e^t - 1.$$

Bild 5 zeigt die typische Dynamik von Hormonen während des Lebens (z.B. Melatonin, Dehydroepiandrosteron).

Für $\eta = 2$, $\chi = 1$, $\alpha = \frac{1}{2}$, $D_0 = 9$, $K = -\frac{1}{3}$ ergibt sich

$$DO(t) = \left(2 + e^{-\frac{1}{2}t} \right)^2$$

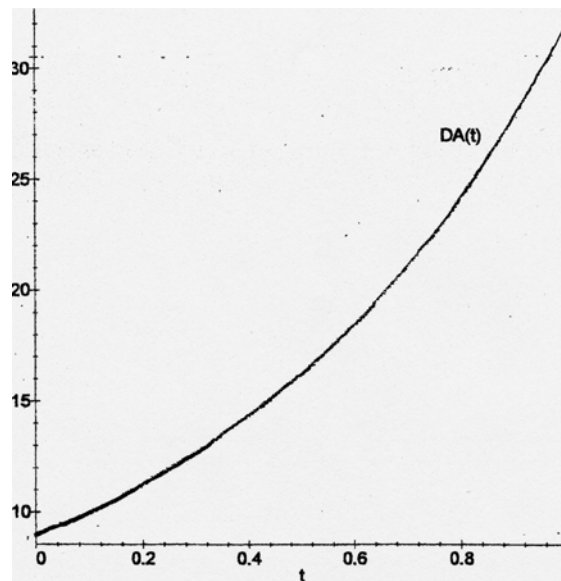
und

$$DA(t) = \frac{9e^{(-2dilog(2e^{\frac{1}{t}} + 1))}}{e^{(-2dilog(3))}} .$$

Hierbei ist $m(A) = -\ln(A)$ und der Alterungsprozess

$$A(t) = 2e^{\frac{1}{t}} + 1 .$$

Bild 6



Auch der spezielle Fall des u -förmigen Verlaufs von $DA(t)$ ist mit (3.16) modellierbar.

Eine weitere biologische Wachstumsfunktion ist die Gompertz-Funktion [24]. Mit ihr kann insbesondere das Wachstum des Menschen modelliert werden. Es ist

$$D(t) = D_0 e^{\frac{f_0}{\alpha}(1 - e^{-\alpha t})} , f_0, \alpha > 0 .$$

Man geht hierbei von

$$\dot{D} = f(t)D(t)$$

mit

$$f(t) = f_0 e^{-\alpha t}, \quad f(0) = f_0$$

aus. $D(t)$ wächst monoton von D_0 bis zu $D_0 e^{\frac{f_0}{\alpha}}$ und hat einen Wendepunkt bei

$$t_0 = \frac{1}{2} \ln \left(\frac{f_0}{\alpha} \right).$$

(3.16) lässt sich auch in der Form

$$\dot{D}(t) = w(D(t)) \cdot D(t)$$

mit

$$w(D(t)) = f_0 - \alpha \ln \left(\frac{D(t)}{D_0} \right)$$

schreiben.

Daher ergibt sich aus (3.2)

$$\dot{D}(t) = \left[f_0 - \alpha \ln \left(\frac{D(t)}{D_0} \right) - m(A(t)) \right] D(t) \quad (3.17)$$

$$D(0) = D_0 .$$

Mit $f_0 = \alpha(\ln \Theta - \ln D_0)$ folgt

$$\dot{D}(t) = \left[\alpha \ln \left(\frac{\Theta}{D(t)} \right) - m(A(t)) \right] D(t) . \quad (3.18)$$

Aus (3.9) folgt dann wegen

$$\begin{aligned} \frac{dw}{dD}(D) \cdot D &= -\alpha \\ \frac{dm}{dA}(A(t)) &= \frac{dm}{dA}(A(0)) e^{-\alpha t}, \text{ für alle } t \in [0, T] . \\ &= K e^{-\alpha t} \end{aligned} \quad (3.19)$$

Besitzt

$$\frac{dm}{dA}(A) : \mathbb{R}_+ \rightarrow \mathbb{R}$$

eine Umkehrfunktion g , so folgt aus (3.19) für den Alterungsprozess

$$A(t) = g(Ke^{-\alpha t})$$

für alle $t \in [0, T]$. Mit der Substitution $\tau = \alpha t$, $y(\tau) = \ln\left(\frac{D(t)}{\Theta}\right)$ ergibt sich aus (3.18) die Differentialgleichung

$$y'(\tau) + y(\tau) = -\frac{1}{\alpha} m(g(Ke^{-\tau})) \quad (3.20)$$

mit $y_0 = y(0) = \ln\left(\frac{D_0}{\Theta}\right)$.

Nun ist

$$y(\tau) = y_0 e^{-\tau} - \frac{1}{\alpha} \int_0^\tau m(g(Ke^{-s})) e^{s-\tau} ds \quad (3.21)$$

Für $D(t)$ gilt somit

$$D(t) = D_0 e^{\left(\frac{f_0}{\alpha}\right)} e^{y(\alpha t)} \quad (3.22)$$

Setzt man $m(A) = \ln A$, dann ist $g(x) = \frac{1}{x}$. Aus (3.21) folgt

$$\begin{aligned} y(\tau) &= y_0 e^{-\tau} - \frac{1}{\alpha} e^{-\tau} (\ln \bar{K} e^\tau - \ln \bar{K} + \tau e^\tau - e^\tau + 1) \\ &= \frac{(\ln \bar{K} - 1 + y_0 \alpha) e^{-\tau}}{\alpha} + \frac{1 - \tau - \ln \bar{K}}{\alpha}, \quad (\bar{K} = \frac{1}{K}) \end{aligned} \quad (3.23)$$

Aus (3.22) erkennt man, dass

$$\lim_{t \rightarrow \infty} D(t) = 0$$

gilt. Für $\bar{K} < 1$ und $1 - \ln \bar{K} - y_0 \alpha > 0$ hat $D(t)$ ein Maximum zur Zeit

$$t_0 = \frac{1}{\alpha} \ln(1 - \ln \bar{K} - y_0 \alpha) . \quad (3.24)$$

Für kleines α wird daher t_0 groß.

Bei einem „Gompertz-Wachstum“ erzwingt der (gewählte) Alterungsprozess eine Dynamik wie in Bild 4 bzw. Bild 5. Ein monotonen Wachsen ist nicht möglich.

4. Fazit

Nichts in der Biologie ergibt einen Sinn, es sei denn, man betrachtet es im Lichte der Evolution [25]. Fortpflanzung, Erhaltung und Altern (Veränderungen) sind Ergebnis des evolutionären Prozesses. Die Fitness ist hierbei die fundamentale Größe, die die Dynamik des Prozesses weitgehend bestimmt. Durch Konkurrenz und Selektion sind die einzelnen Arten entstanden. Entscheidend hierbei ist aber, dass die Evolution gegenüber der Zukunft blind ist [26]: Mache die Samenfäden etwas beweglicher und bekomme später Prostatakrebs.

Wie die Modelle zeigen, ist starkes Wachstum (in jeder Beziehung) und Langlebigkeit (Stabilität) nur schwer vereinbar. Solange es in einem System Gewinner und Verlierer gibt, kommt es in diesem System zu Instabilitäten. Dies wird auch im nicht-biologischen Bereich deutlich. Der Kapitalismus in seiner reinsten Form maximiert nur die Gewinne und hat kein Gefühl der Sättigung. Gewinn ist hier das Analogon zu Fitness. Werden die Gewinne nicht wieder in Form neuer Arbeitsplätze und niedriger Preise zurück investiert, stirbt auf lange Sicht die Wirtschaft. Nur durch eine soziale Marktwirtschaft kann vielleicht das Sterben der Wirtschaft insgesamt aufgehalten werden [27].

Auch beim Burnout-Syndrom [28] wird durch Anfangserfolge ein Muster gebildet, das Fortschritte (Wachstum) induziert. Diese Fortschritte führen aufgrund der endlichen Energiebereitstellung zur Verarmung an anderen mentalen Mustern und letztlich zum Zusammenbruch.

Im biologischen Bereich herrschen weitgehend die Gesetze des Marktes ohne die soziale Komponente. Der Zusammenbruch eines Organismus kommt nämlich gerade dadurch zustande, dass es Gewinner und Verlierer innerhalb des Körpers gibt. Dies

wird besonders klar, wenn man die unterschiedliche Dynamik von Subsystemen betrachtet (Kapitel 3).

Die Entstehung einer dauerhaften Koexistenz zellulärer Einheiten, die zuvor selbständig existieren konnten (z.B. Mitochondrien), spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Eukaryonten (Zellen mit Zellkern). Die Kooperation solcher Bestandteile muss letztlich durch selektiven Druck erzwungen werden, denn nach dem Prinzip von Pinocchio haben Subsysteme eine Tendenz sich vom Gesamtsystem zu lösen. Setzt also ein Subsystem auf unbegrenztes Wachstum, so wird das System zerstört werden, wenn es nicht als ganzes mitwächst. Wie man am Beispiel von *Podospora anserina* sieht, ist ein permanentes globales Wachstum möglich, wenn die natürlichen Randbedingungen (= Kosten) keine Rolle spielen. Durch fortlaufendes Wachstum müssen hierbei die Fehler, die in jedem komplexen System entstehen, kompensiert werden. Durch die Trennung von Keimbahn und Soma, kommt es aufgrund von mangelnder Reparatur (Victoria-Prozess) zu somatischen Fehlern. Diese Fehler induzieren durch Rückkopplung eine neue innere Dynamik (Enzym → Isoenzym → veränderter Proteinstoffwechsel). Die Veränderung der inneren Dynamik kommt hierbei wie in jedem komplexen sich reproduzierenden System durch Konkurrenz-Selektionsmechanismen zustande.

Ziel der nächsten Arbeiten muss es daher sein, diese Evolutionsmechanismen innerhalb eines Körpersystems zu beschreiben.

References

- [1] **Caleb E. Finch**, Longevity, Senescence and the Genome, The University of Chicago Press, 1990
- [2] **D. McFarland**, Biologie des Verhaltens, Evolution, Physiologie, Psychologie, Weinheim, VCH, 1989
- [3] **M.H.K. Shokeir**, Investigation of Huntington's disease in the Canadian prairies. II. Fecundity and Fitness. Clin. Genet. 7.4, 1975
- [4] **R. Wesson**, Die unberechenbare Ordnung Artemis, Winkler, 1991
- [5] **R. Dawkins**, Das egoistische Gen, Springer Verlag 1978
- [6] **R.L. Walford**, Leben über 100, Piper 1983

- [7] **G. Paradies et al.**, Age dependant changes in activity of anion carriers and the lipid composition in rat heart mitochondrien. In: Physiopathological process of aging. Anal. of the New York Acad. of Sciences, Vol. 673, 1992
- [8] **R. Nossel, H. Lecar**, Molecular and Cell Biophysics, Addison Wesley, 1981
- [9] **A. Everitt, J. Meites**, Aging and Anti-Aging Effects of Hormones, Journal of Gerontology, Biol. Sciences, VO. 44, No. 6, 1989
- [10] **K. Esser, W. Keller**, Genes inhibiting senescence in the ascomycete podospora anserina, Molec. Gen. Genet. 144, 1976, p. 107-110
- [11] **W. Beier, R. Laue et al.** (Hrsg.), Prozesse des Alterns, Akademie-Verlag, Berlin 1983
- [12] **R. Knußmann**, Vergleichende Biologie des Menschen, Gustav Fischer, 1996
- [13] **R. Sohal, R. Allen**, Oxidative stress as a causal factor in differentiation and aging: a unifying hypothesis, Exp. Gerontol 25, 499, 1990
- [14] **R.G. Cutler**, Superoxide dismutase, longevity and specific metabolic rate, Gerontology 29: 113-120
- [15] **R. Weidurch, R. Walford**, The retardation of aging and disease, Thomas Springfield, 1988
- [16] **L. Fishbein**, Biological effects of dietary restriction, Springer Verlag 1990
- [17] **E. Nakamura et al.**, Evaluating measures of Hematology and Blood Chemistry in Male Rhesus Monkeys as Biomarkers of Aging, Exp. Gerontology, Vol. 29, No. 2, 1994
- [18] **L. von Bertalanffy et al.**, Biophysik des Fließgleichgewichts, Vieweg 1977
- [19] **W. Baier et al.**, Biomorphose, In: Biophysik, Grundlagen der Medizin, Fischer Verlag
- [20] **R. Nesse, G. Williams**, Warum wir krank werden, Verlag C.H. Beck, München 1977
- [21] **R. Rose**, Evolutionary Biology of Aging, Oxford University Press, 1991
- [22] **V. Frolkis, K. Muradian**, Life Span Prolongation, CRC Press 1991
- [23] **D. Platt**, Biologie des Alterns, de Gruyter 1991
- [24] **W. Beier**, Zur Kinematik des biologischen Alterns, Zeitschrift für Gerontologie, Band 23, Heft 3, 1990
- [25] **Th. Cobzhansky**, American Biol. Teacher, 35: 125-129, 1973
- [26] **R. Dawkins**, Der blinde Uhrmacher, Kindler, München, 1987
- [27] **L.C. Thurow**, Die Zukunft des Kapitalismus, Metropolitan, 1996

[28] **M. Burisch**, Das Burnout-Syndrom, Springer-Verlag 1989

Dr. J. Türk
Universität Kaiserslautern
Fachbereich Mathematik
Erwin-Schrödinger-Str.
D-67663 Kaiserslautern

e-mail: jtuerk@mathematik.uni-kl.de