

Redaktionelle Vorbemerkung. Die nachstehenden beiden Übersichtsartikel zum Alternsvorgang als biologisches und physiko-chemisches Problem begrüßen wir besonders: sie haben Pioniercharakter und wollen zu systematischerer und methodischerer Alternsforschung (Gerontologie) anregen.

Zur Frage der Alternsforschung¹

Von K. MIESCHER

1. Altern, ein soziales Problem. Die zunehmende Überalterung der Bevölkerung der westlichen Welt tritt mit Recht immer mehr in den Vordergrund des allgemeinen Interesses. In der Schweiz stieg der Anteil der 50- und Mehrjährigen von 1860 bis 1920 nur von 17,7 auf 18,6% (Zuwachs +5%), erreichte aber 1950 bereits 25,6% (+45%); die entsprechenden Zahlen für 65- und Mehrjährige lauten 5,1, ..., 5,8 (+14%) und 9,6% (+88%) und zeigen damit eine noch erheblichere Zunahme (siehe Abb. 1)². Ein weiteres Ansteigen ist zu

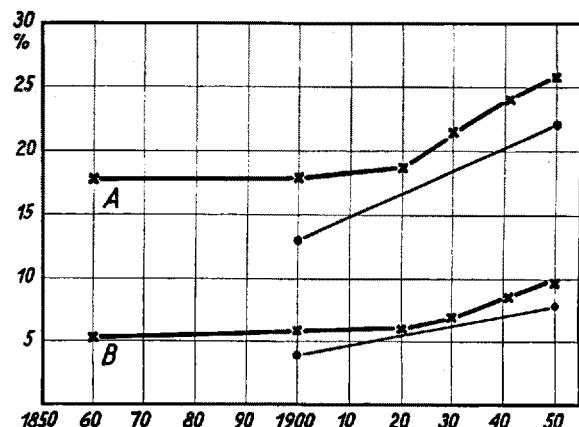


Abb. 1. Prozentanteile der über 50jährigen (A) bzw. über 65jährigen (B) der schweizerischen Bevölkerung (—x—). Vergleichswerte USA. (——).

erwarten. Mit verursacht wird es durch die seit 1900 sinkende Geburtenzahl. Bessere Lebensbedingungen, eine fortschrittlichere Hygiene und die rasche Entwicklung von Medizin und Chirurgie kommen vor allem den jüngeren Altersstufen zu gut, wodurch eine grössere Anzahl die 50-Jahresgrenze überschreitet. In der Tat soll sich in den USA die Lebenserwartung von etwa 21 Jahren der über 50jährigen seit 1850 kaum

¹ Einführendes Referat anlässlich des Symposiums der Schweizerischen Gesellschaft für Gerontologie vom 11. Dezember 1954 in Basel (Vorsitz Prof. VERZÄR). Referate der Vorträge siehe Schweiz. med. Wschr. 85, 686 (1955).

² Ähnliche Zahlen gelten auch für USA. Von 1900 bis 1950 stieg dort die Zahl der 50- und Mehrjährigen von 13 auf 22% und der 65- und Mehrjährigen von 4 auf 8%. Siehe zum Beispiel: N. W. SHOCK, *Trends in Gerontology*, Stanford University Press, California 1951, S. 4; ferner W. H. SEBRELL jr., National Institute of Health, Bethesda, Md.; Chem. and Engin. News 31, 4670 (1953).

geändert haben (Abb. 2, gestrichelt). In der Schweiz zeigt dagegen zwischen den Perioden 1876/1880 und 1939/1944 diejenige der Männer einen Anstieg von 18,1 auf 22,1 Jahre (+22,1%) und die der Frauen von 19,1 auf 24,6 Jahre (+28,8%)¹. Neuere Zahlen liegen noch nicht vor.

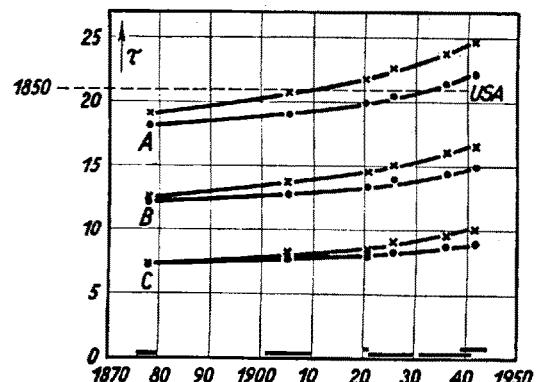


Abb. 2. Lebenserwartung τ in Jahren von 50- (A), 60- (B) und 70-jährigen (C) in der Schweiz. Frauen (—x—) und Männer (—●—). Vergleichswert USA vom Jahre 1850. — Zählungsperiode.

Die Überalterung bedeutet besonders dann ein ernstes soziales Problem, wenn der alte Mensch infolge Hinfälligkeit oder Bedürftigkeit den jüngeren Jahrgängen zur Last fällt². Es kann deshalb nicht das Ziel sein, blos die Zahl der Lebensjahre zu vermehren, ist doch, wie ich schon kürzlich darauf hinwies³, ein verlängertes Leben nur dann erstrebenswert, wenn die Funktionstüchtigkeit erhalten bleibt und damit der alte Mensch in die Lage versetzt wird, zum mindesten für sich selbst zu sorgen⁴. Erschöpften sich bisher die Bestrebungen im wesentlichen darin, durch Renten, Altersheime und dergleichen sowie entsprechende medizinische Betreuung die Existenz der Alten erträglicher zu gestalten oder sicherzustellen, so muss es das Ziel der modernen Alternsforschung sein, Möglichkeiten zu suchen, auf aktiverem Wege die jedermann

¹ Alle Angaben über die Verhältnisse in der Schweiz verdanke ich Herrn Prof. E. ZWINGGI.

² Siehe hierzu A. L. VISCHER, Schweiz. med. Wschr. 84, 1305 (1954).

³ K. MIESCHER, *Heilmittel im Fortgang der Wissenschaft*, Angew. Chemie 65, 285 (1953).

⁴ Vgl. auch R. RÖSSLE, Exper. 4, 295 (1948).

drohenden Alterserscheinungen schon rechtzeitig zu mildern oder gar zu verhindern.

Die Forschung beginnt erst, dieses ehrgeizigere Ziel in seiner vollen Bedeutung zu erkennen. Vom wachsenden Interesse für Altersfragen zeugt die Gründung zahlreicher gerontologischer Gesellschaften¹, sowie die Abhaltung nationaler und internationaler gerontologischer Kongresse², insbesondere seit Ende des letzten Weltkrieges. Wertvolles Material liegt schon vor, aber im Gesamten fliessen die Ergebnisse noch spärlich.

2. *Experimentelle Phase der Altersforschung.* Rasschere Fortschritte dürften in der Altersforschung, wie überall auf naturwissenschaftlichem Gebiet, erst erwartet werden, wenn in viel grösserem Ausmaße Beobachtung und Experiment in den Vordergrund treten. Es besteht kein Zweifel, dass die Öffentlichkeit die Mittel hiezu willig zur Verfügung stellen wird, ist doch ein jeder, gleich welchen Alters, am Ergebnis interessiert. Die erforderlichen Aufwendungen sind allerdings nicht unbedeutend, da es sich im allgemeinen um Versuchsreihen von beträchtlicher Ausdehnung handelt³.

Wie hat aber die experimentelle Forschung vorzugehen? Die Antwort kann nur lauten: durch exakte Ermittlung jener Vorgänge und Änderungen an Mensch und Tier, die durch das fortschreitende Alter bedingt sind, und, gestützt darauf, durch systematische Versuche, sie zu beeinflussen. Zunächst handelt es sich um reine Grundlagenforschung. Diese wird zur Auffindung mehr oder weniger einfacher Testmethoden führen, die ihrerseits praktische Ergebnisse erwarten lassen. Von vornherein ist aber ein Missverständnis zu beheben. Altersforschung kann sich nicht nur mit alten Menschen oder Tieren abgeben. Insofern erscheint die jetzt übliche Bezeichnung Gerontologie (Greisenlehre) oder Geriatrie recht unglücklich gewählt. Vielmehr muss die Altersforschung die ganze Spanne von der Geburt bis zum Tode erfassen. Nicht mit Unrecht sagt SHOCK⁴ "Ageing begins with conception and ends only with death."

3. *Leben als dynamisches oder Fliessgleichgewicht.* Vor erst stellt sich die Frage: was ist Leben überhaupt; worin unterscheidet sich der lebendige Organismus vom leblosen? Bereits 1860 hat der geniale englische Forscher MICHAEL FARADAY in seinen "Lectures on

¹ Im Frühling 1954 erfolgte auch die Gründung der Schweizerischen Gesellschaft für Gerontologie (Präsident: Prof. A. v. ALBERTINI, Zürich).

² Der 3. Kongress der Internationalen Gesellschaft für Gerontologie fand am 19.-23. Juli 1954 in London statt. Ihm voraus (13.-15. Juli) ging ein «Colloquium on Ageing. General Aspects» im kleineren Rahmen der CIBA Foundation in London.

³ Die CIBA Foundation in London sucht speziell die *experimentelle* Altersforschung durch Veranstaltung von Colloquien, Symposien, jährliche Verteilung von «awards» für die besten Arbeiten und der gleichen zu fördern. Die ersten sieben Preise wurden im Juni 1955 verteilt. Neuerdings beabsichtigt auch das Public Health Service in USA die Altersforschung an Universitäten und in klinischen Laboratorien zu entwickeln.

⁴ N. W. SHOCK, *Trends in Gerontology*, Stanford University Press, California 1951, S. 1.

the Chemical History of a Candle", die er vor einem Auditorium von vorwiegend Knaben und Mädchen hielt und die dank ihrer Lebendigkeit noch heute mit Gewinn zu lesen sind, das menschliche Leben mit einer Kerzenflamme verglichen¹. Um die Flamme bzw. das Leben aufrecht zu erhalten, bedarf es einerseits der ständigen Zufuhr von «Brennmaterial», anderseits der Abfuhr der Verbrennungsprodukte. Das Bild ist um die Jahrhundertwende von WILHELM OSTWALD, dem Begründer der physikalischen Chemie, aufgegriffen worden. Er zeigte², dass es sich dabei, wie auch beim Wasserstrahl, nicht um geschlossene, sondern um offene Systeme handelt, die sich in dynamischem oder fliessendem Gleichgewicht befinden. Ausgehend von dieser Vorstellung definierte der bekannte theoretische Biologe v. BERTALANFFY den lebenden Organismus als «einen Stufenbau offener Systeme, der sich auf Grund seiner Systembedingungen im Wechsel der Bestandteile erhält»³.

Im Laufe des Lebens erfährt die dynamische Gleichgewichtslage Verschiebungen nach oben und nach unten; so entspricht die Jugend einem Evolutionsprozess, der Zustand des Erwachsenen einer oberen Stabilitätslage und das Alter einem Regressionsvorgang. Krankheit und Tod stellen vorübergehende oder endgültige Störungen des Fliessgleichgewichts dar.

4. *Das Energieprodukt.* Die Aufrechterhaltung des Fliessgleichgewichts, das in Wirklichkeit ein Ungleichgewicht darstellt, erfordert einen ständigen Zufluss von Energie. Um sich eine klarere Vorstellung der Energetik biologischer Vorgänge zu bilden, sei kurz auf den Energiebegriff selbst eingegangen. Wie zunächst RANKINE und später MACH sowie MAXWELL gezeigt haben⁴, lässt sich ganz allgemein die Energie (E) als Produkt zweier Faktoren darstellen, die mit OSTWALD als Extensitätsfaktor (M) und Intensitätsfaktor (I) bezeichnet seien (siehe Tabelle I).

$$M \cdot I = E \quad (1)$$

Extensitätsfaktoren (auch Mengen- oder Kapazitätsfaktoren) sind stets proportional der mit der betrach-

¹ M. FARADAY, *Naturgeschichte einer Kerze*, Reclams Universal-Bibliothek Nr. 6019, 6020.

² W. OSTWALD, *Vorlesungen über Naturphilosophie* (Verlag Veit & Levy, Leipzig 1902), S. 271, 312 u. ff.; *Die Pyramide der Wissenschaften in «Wege der Technik»* (1929), S. 124 u. ff.; Mitt. Verb. Freunde Techn. Hochs. Wien, Heft 3/4, S. 14 (1931).

³ L. v. BERTALANFFY, *Das biologische Weltbild* (A. Francke AG., Bern 1949), Bd. I, S. 124. Wie W. TROLL, *Das Virusproblem in ontologischer Sicht* (Wiesbaden 1951), S. 39, darauf hinweist, prägte bereits GOETHE in Faust II den Begriff der «Wechseldauer» und 1850 definierte A. SCHOPENHAUER das Leben als den «Zustand eines Körpers, darin er, unter beständigem Wechsel der Materie, seine ihm wesentliche (substantielle) Form allezeit behält». Der Vergleich mit dem Wasserfall wird erwähnt, aber abgelehnt, weil hier die Form nicht wesentlich, sondern zufällig ist (*Parerga und Paralipomena*, 2. Teil, Kap. VI, Par. 93).

⁴ Zitiert nach W. OSTWALD, *Die Energie*, Sammlung «Wissen und Können», 2. Aufl. (Leipzig 1912). Siehe auch C. OPPENHEIMER, *Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere*, 2. Aufl. 2, 222 (1925).

Tabelle I. Das Energieprodukt ($M \cdot I = E$)

Energieart	Extensitätsfaktor (Mengenfaktor)	Intensitätsfaktor (Potential, Spannung, Niveau)	Energiebetrag
Gravitationsenergie	Gewicht	Höhe	$G \cdot H$
Kinetische Energie	Masse	Geschwindigkeit	$\frac{1}{2}m \cdot v^2$
Volumenenergie, Gase	Volumen	Druck	$V \cdot p$
Volumenenergie, Lösungen	Volumen	osmotischer Druck	$V \cdot \pi$
Oberflächenenergie	Oberfläche	Oberflächenspannung	$O \cdot \sigma$
Wärmeenergie	Wärmekapazität	Temperaturdifferenz	$K \cdot t$
Elektrische Energie	Ladung	Potential	$[e \cdot U]$
Strahlungsenergie	Quantenanzahl	Frequenz	$nh \cdot \nu$
Chemische Energie	Menge	Affinität	$M \cdot A$
Massenenergie	Masse	Lichtgeschwindigkeit	$m \cdot c^2$

teten Energie verknüpften «Materiemenge». Intensitätsfaktoren (Potentiale, Spannungen) bleiben bei blosen Mengenänderungen konstant. Arbeit kann stets nur geleistet werden, wenn Intensitätsunterschiede (Potential- oder Spannungsdifferenzen) bestehen und damit Materie – im weitesten Sinn – von einem Zustand höherer in einen Zustand niedrigerer Energie übergehen kann¹.

Der tierische Organismus deckt seinen Bedarf zunächst stets in Form *chemischer Energie*. Die Art ihres Intensitätsfaktors A (siehe Tabelle I) ergibt sich nach (1) durch Division des Energieproduktes E durch den Mengenfaktor M , welcher sinngemäss durch die an der Reaktion beteiligten Substanzmengen gemessen wird. Folglich dient hier als Mass der «Affinität» A eine auf das Gewicht bezogene Energie, die gemäss thermodynamischer Betrachtungsweise der bei reversibler Reaktionsführung maximal leistbaren, mechanischen Arbeit entspricht. Sie ist bei isothermen Vorgängen identisch mit der *freien Energie*, durch die Richtung und Gleichgewichtslage bestimmt sind.

Intensitäts- und Extensitätsfaktor spiegeln die alten Vorstellungen von Kraft und Stoff wieder. Sie fanden Mitte des letzten Jahrhunderts im Energiebegriff ihre Synthese, ohne aber dadurch ihre Gegensätzlichkeit einzubüßen.

5. *Biopotentiale und Biotonus*. Das Leben ist an die Möglichkeit gebunden, jederzeit ausreichende Mengen Energie einsetzen zu können. Diese entnimmt der Organismus der Nahrung, die ja nichts anderes als gespeicherte (chemische) Energie darstellt. Der Intensitätsfaktor der Nahrung, ihr Potential, wird durch die Affinität der Nahrungsstoffe zum Sauerstoff bestimmt. Die zur Verfügung stehende freie Energie biologischer Oxydationen ist immer von ähnlicher Grösse wie die Verbrennungswärme der Ausgangsstoffe, eine Feststellung, die sehr allgemein für vollständig verlaufende Reaktionen bei niedriger Temperatur gilt und zu dem bekannten Vergleich der Nahrungsstoffe auf Grund

ihrer Kalorienwerte führt. Man darf sich dadurch jedoch nicht über die grundsätzliche Ungleichheit von Verbrennungswärme und freier Energie täuschen lassen¹.

Stellt die Nahrung ein Energiereservoir gegebener Intensitätshöhe dar, so benutzt der Organismus die bei ihrer Umwandlung gewinnbare Energie in verschiedenen Formen zur Aufrechterhaltung einer ganzen Reihe für das Leben bedeutsamer *Biopotentiale*, wovon die wichtigsten in Tabelle II zusammengestellt sind.

Diese Biopotentiale können nicht beliebig gesteigert oder vermindert werden, sondern sind meist an enge Grenzen gebunden. Wesentlich ist die elastische Anpassung an die ständig wechselnden Beanspruchungen innerer und äusserer Art, die stete Einsatzbereitschaft, um allen Erfordernissen des Augenblicks und selbst Höchstbeanspruchungen genügen zu können. Jede stärkere Änderung der Biopotentiale kann die Existenz des Organismus gefährden und führt schliesslich unvermeidlich zum Tod.

Tabelle II. Biopotentiale.

Körpertemperatur
Blutdruck
Osmotischer Druck
Quellungsdruck
Elektrische Potentiale (zum Beispiel an Membranen)
Elastische Spannung
Optische Asymmetrie ²

Den ganzen Erscheinungskomplex, der mit der Aufrechterhaltung der Biopotentiale und der Art der elastischen Einsatzbereitschaft aller Funktionen zusammenhängt, können wir als *Biotonus* des Organismus bezeichnen. Die Geschwindigkeit des Einsatzes ist an das Vorhandensein genügender Reserven (Glykogen!), an die Funktionstüchtigkeit des Kreislaufes sowie des

¹ Vgl. C. OPPENHEIMER, *Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere*, 2. Aufl. 2, 222 (1925).

² Schon wegen der Mischungsentropie tritt im Minimum ein Energieunterschied von 400 cal/Mol zwischen getrennten Antipoden und racemischem Gemisch bei konstant gehaltenem Gesamtvolumen auf. Bei echten Racematen kommt dann noch die Assoziationsenergie und im festen Zustand der Packungseffekt hinzu, die zusammen einige Tausend cal/Mol erreichen können. So beträgt der Unterschied in der Gesamtenergie zwischen wasserfreier d-Weinsäure und d,l-Weinsäure 2100 cal/Mol.

1 Von Interesse erscheint, dass der Extensitätsfaktor der Strahlungsenergie eine Konstante h aufweist, während bei der Massenenergie der Intensitätsfaktor konstant ist. Die Massenenergie kennt formal nur ein einziges Potential, die Lichtgeschwindigkeit.

Atmungs- und Verdauungsapparates gebunden. Bessere oder schlechtere Durchblutung steht mit der Höhe des Blutdrucks in Verbindung. Hypotonie führt zu rascher Erschöpfung, Hypertonie zu Schädigungen des Systems.

Entscheidende Bedeutung kommt dem Zelltonus zu, indem die Zellwandung die Grenzscheide einer Reihe wichtiger Biopotentiale bildet, wie der Glukosekonzentration, der Na- und K-Ionenkonzentration, des Elektropotentials usw. Beanspruchung lässt das Zellpotential absinken, vollständiger Potentialausgleich würde den Zelltod bedeuten. So ist zum Betrieb der sogenannten «Natrium-Kaliumpumpe» ein ständiger Energiestrom erforderlich.

Bei der glatten Muskulatur, wie der quergestreiften des Herzens, wird die erforderliche mittlere Tonuslage durch das Zusammenspiel antagonistisch wirkender Nervenreize, von Vagus und Sympathicus, erreicht. Ebenso empfängt die übrige quergestreifte Muskulatur neben willkürlichen und reflektorischen auch tonische Erregungen, die von einem eigenen Tonuszentrum im *nucleus ruber* des Hirnstamms gesteuert werden. Ganz allgemein passt sich die Tonuslage an besondere Zustände und Bedingungen, wie Wachsein und Schlaf, Kälte und Wärme, an.

Worin besteht nun der Unterschied zwischen Jugend und Alter? Sicherlich ist das Wohlbefinden des Individuums an eine rasche Einsatzbereitschaft seiner Energiereserven, an eine günstige Tonuslage gebunden. Die raschere Erschöpfbarkeit im Alter, trotz gleichbleibendem Nahrungsangebot, ist wahrscheinlich an eine zunehmende Verminderung des aktiven Zellmaterials, vielleicht auch des Angebotes an Biokatalysatoren gebunden, deren Eingreifen ja erst die Widerstände überwindet, die dem Ausgleich des chemischen Potentials zwischen den Speicherstoffen des Organismus und dem Sauerstoff der zugeführten Luft entgegenstehen. Jedenfalls sinkt im Alter die je Zeiteinheit verfügbare Energie, der Biotonus lässt nach, die Anpassungsfähigkeit nimmt ab.

6. Der Ruheumsatz. Die zur Aufrechterhaltung des Fließgleichgewichtes erforderliche Energie wird durch den Ruhe- oder Grundumsatz gemessen. Der Grundumsatz ändert sich über das ganze Tierreich nicht etwa linear mit dem Körpergewicht, sondern zeigt einen paraboloiden Verlauf gemäss der Gleichung:

$$Q = Q_1 G^n \quad \text{oder} \quad n = \frac{\log Q - \log Q_1}{\log G}, \quad (2)$$

worin Q den totalen Grundumsatz in Kalorien, G das Gewicht in Kilogramm, Q_1 (Q für $G = 1$) und n Konstanten bedeuten¹. Abbildung 3 zeigt das Ergebnis für eine Reihe der verschiedenartigsten Warmblüter². Bei bilogarithmischer Darstellung liegen die Werte nahe einer Geraden. Die Konstante n beträgt etwa 0,75.

¹ Siehe hiezu auch L. v. BERTALANFFY, *Theoretische Biologie*, 2. Aufl. (A. Francke-Verlag, Bern) 2, 240 (1951).

² F. G. BENEDICT, *Vital Energetics* (Washington 1938), S. 171.

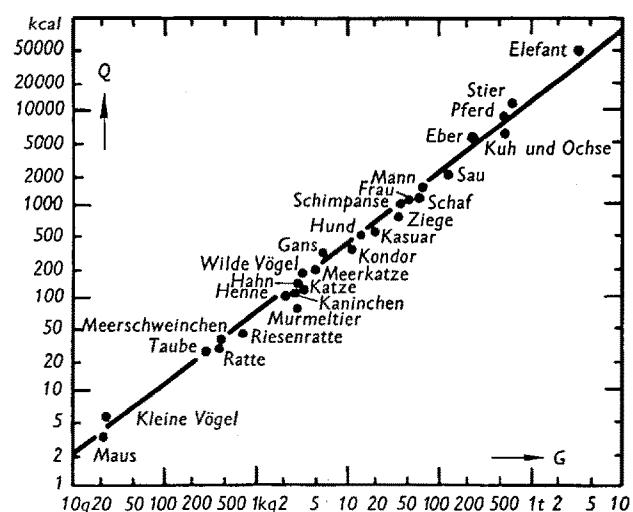


Abb. 3. Mittlere totale Wärmeproduktion Q (kcal) als Funktion des mittleren Gewichtes G (kg) verschiedenster Tierarten in bilogarithmischer Darstellung: $Q = Q_1 \cdot G^n$; $k = 2,5$; $n = 0,75$; $f_{2G} = 1,68$.

Anschaulicher ist die Angabe eines Faktors f , der angibt, um wieviel sich die eine Variable (zum Beispiel Q) vervielfacht, wenn man die andere Variable (G) um das k fache vermehrt, zum Beispiel verdoppelt¹. Es gilt:

$$f_{kG} = k^n \quad (3)$$

und im Falle der Verdoppelung:

$$f_{2G} = 2^n \quad \text{oder} \quad \log f_{2G} = 0,301 \cdot n. \quad (4)$$

Im vorliegenden Fall nimmt bei Verdoppelung des Tiergewichts der Grundumsatz jeweils bloss um das $f_{2G} = 1,68$ fache zu. Geht man vom kleinsten zum grössten Tier über, so sinkt pro Kilogramm und Tag der Grundumsatz um das 13fache von 160 kcal (Maus) auf 12 kcal (Elephant) ab.

Die Gültigkeit der bilogarithmischen Beziehung (2), die unter dem Namen Allometriefunktion (HUXLEY) auch bei allen Wachstumserscheinungen eine bedeutende Rolle spielt², ist offensichtlich eine wichtige Voraussetzung für die gleichzeitige Existenz grosser und kleiner Warmblüter und weist zugleich auf die begrenzenden Möglichkeiten hin³. Eine ähnliche bilogarithmische Beziehung scheint übrigens auch für Kaltblüter angenähert zu gelten, doch ist die Höhe des Grundumsatzes um das 3- bis 6fache herabgesetzt⁴.

¹ Siehe zum Beispiel K. MIESCHER, *Helv. med. Acta, Suppl. VI, Pars phys. et pharm.* (Beilage zu Bd. 7, 1940/41), S. 1. Der Verdopplungsfaktor ist dort mit D bezeichnet.

² Siehe hiezu L. v. BERTALANFFY, *Theoretische Biologie*, 2, 312 (1951).

³ Bei sehr kleinem Gewicht würde die vitale Substanz infolge zu starker Erhitzung zerstört; bei sehr grossem Gewicht könnte wegen der beschränkten Wärmeabfuhr je Kilogramm Körpergewicht zu wenig freie Energie zur Aufrechterhaltung der Biopotentiale erzeugt werden.

⁴ Siehe zum Beispiel den Vergleich gleich schwerer Kalt- und Warmblüter durch F. BOURLIÈRE in N. W. SHOCK, *Problems of Ageing*, 15th Conference, sponsored by the Josian Macy jr. Foundation, New York, 1953, S. 145.

Tabelle III

Tierart	Jugendzeit Jahre	Mittlere Lebensdauer Jahre	Mittleres Gewicht des erwachsenen Tieres kg	Totalenergie in kcal je kg- Körpergewicht
Pferd	5	35	450	163,900
Kuh	4	30	450	141,090
Hund	2	11	22	163,900
Katze	1,5	9,5	3	223,800
Meerschweinchen	0,6	6,7	0,6	265,500
Mittel:				191,600
Mensch	20	80	60	725,770

Da zwischen Oberfläche und Volumen eines Körpers ebenfalls eine allometrische Beziehung besteht in dem Sinne, dass bei Verdoppelung des Volumens unter Erhaltung der Form die Oberfläche immer um das 1,59-fache ($n = \frac{2}{3}$) wächst, wobei sich nur die Konstante G_1 in Abhängigkeit von der Form ändert, so nahm man schon frühzeitig an, dass der Grundumsatz eher von einer Oberfläche als vom Gewicht abhängt¹. In der Tat muss die gebildete Wärme, sei es mittels Strahlung, Konvektion oder Verdunstung durch innere Oberflächen (zum Beispiel Lunge) oder äussere abgeführt werden. Man pflegt daher den Grundumsatz schematisch pro m^2 Körperoberfläche auszudrücken.

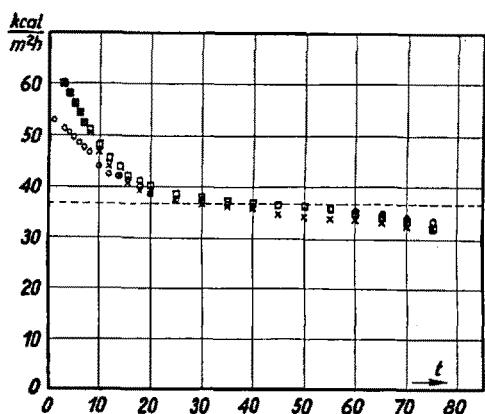


Abb. 4. Grundumsatz des Mannes in kcal je m^2 Oberfläche und je Stunde nach □ BOOTHBY (1952), ○ FLEISCH (1951) sowie × ROBERTSON und REID (1952). t = Alter in Jahren.

Aber auch der auf die Körperoberfläche bezogene Grundumsatz ist keineswegs konstant, sondern, wie aus Abbildung 4 am Beispiel des Mannes zu ersehen ist, vom Lebensalter in bedeutsamer Weise abhängig². Beim Kleinkind erreicht er die höchsten Werte (53–60 kcal/ m^2) und nimmt während der Wachstums-

¹ Siehe zum Beispiel: G. LEHMANN in C. OPPENHEIMER, Hdb. Biochem. Erg.-werk 2, 886 (1934). – F. G. BENEDICT, *Vital Energetics* (Washington 1938), S. 175. – A. FLEISCH, *Helv. med. Acta* 18, 23 (1951). Wie wir gesehen haben, beträgt die Konstante n in Wirklichkeit nicht $\frac{2}{3}$ sondern eher $\frac{3}{4}$.

² E. C. ALBRITTON, *Standard Values in Nutrition and Metabolism* (W. B. Saunders, Comp., Philadelphia und London 1954), S. 242. Die Werte für die Frau sind, mit Ausnahme des Kleinkindes, durchwegs kleiner.

phase rasch ab; die Kurve verflacht sich nach dem Abschluss des Wachstums (etwa 37 kcal/ m^2), beginnt aber bereits um das 40. Lebensjahr erneut abzusinken und fällt bis zum 75. Jahr nochmals um etwa 10%.

Der Wendepunkt im Reifealter zwischen 30 und 40 Jahren und der Abfall in der Regressionsphase sind mit ein Ausdruck für die verminderte Leistungsfähigkeit des alternden Organismus.

7. *Rubners Hypothese*. Bereits anfangs dieses Jahrhunderts berechnete RUBNER¹ rein überschlagsmäßig für einige Säuger die gesamte Energie, die ein Individuum nach beendeter Jugendzeit bis zu seinem Tode pro kg Körpergewicht bei Erhaltungsdiät verbrauchen würde (Tabelle III).

Die Energiebeträge der untersuchten 5 Tierarten erreichen im Mittel 191,600 kcal und kommen sich auffallend nahe. Einzig der Mensch scheint eine sehr viel höhere Energiemenge je Kilogramm umsetzen zu können. RUBNER glaubte auf «die Einheit eines grossen Gesetzes» gestossen zu sein, wonach den Tieren je Kilogramm Lebendgewicht während ihrer Lebenszeit annähernd die gleiche Energiemenge zur Verfügung steht.

Mit RUBNERS Hypothese steht im Einklang, dass gewisse Kaltblüter in kalter Umgebung länger leben als in warmer². Neuerdings konnte McCAY³ die Lebensspanne von Ratten verdoppeln, indem er durch geringstmögliches Nahrungsangebot ihren «Jugendzustand» bis zu 1100 Tagen ausdehnte, damit ihre vitale Leistung auf ein Minimum beschränkte und die Tiere erst dann durch kräftigere Nahrung zur Entwicklung brachte. So behandelte Ratten schienen gegen Krankheiten widerstandsfähiger zu sein. Ähnliche Beobachtungen wurden auch von anderer Seite gemacht.

Der Vergleich zwischen relativem Energieverbrauch und Lebensdauer verschiedener Tierarten, insbeson-

¹ Siehe zum Beispiel: MAX RUBNER, *Das Problem der Lebensdauer und seine Beziehungen zu Wachstum und Ernährung* (Verlag R. Oldenbourg, München und Berlin 1908).

² Siehe hiezu: F. BOURLIÈRE, *Schweiz. med. Wschr.* 84, 1310, (1954), N. W. STOCK, *Problems of Ageing*, 15th Conference, sponsored by the Josiah Macy Jr. Foundation, New York 1953, S. 126, – L. BINET und F. BOURLIÈRE, *Précis de Gérontologie* (Masson & Cie., Paris 1955), Kap. I. Dieses im Herbst 1955 erschienene Buch verdient besonderes Interesse.

³ CLIVE M. McCAY in *Cowdry's Problems of Ageing*, herausg. von A. J. Lansing (The Williams & Wilkins Company, Baltimore, 3. Aufl.), S. 139 (1952).

dere zwischen grossen und kleinen Säugetieren, ist in dieser Hinsicht besonders lehrreich. Wie Abbildung 3 zeigte, benötigen kleinere Tiere mit ihrer relativ zu ihrem Volumen bzw. Gewicht sehr viel grösseren Oberfläche einen wesentlich höheren Energiebetrag je Kilogramm Körpergewicht als grössere Tiere. Entsprechend leben grössere Säugetiere bedeutend länger als kleinere.

Fledermäuse weisen nach BOURLIÈRE eine sehr unvollständige Wärmeregulierung selbst ausserhalb des Winterschlafes auf; so sinkt ihr Stoffwechsel während der Schlafenszeit am Tag nahezu auf den für den Winter charakteristischen Betrag ab und ihre Körpertemperatur passt sich der Umgebungstemperatur an. Da die Fledermäuse in Zeiten verlangsamten Lebensprozesses eine sehr viel geringere Menge an Energie verbrauchen, ist es nicht verwunderlich, dass sie relativ länger als Säuger ähnlicher Grösse, aber konstanter Wärmeregulierung leben¹.

Wenn auch manche Tatsachen die Hypothese von RUBNER zu stützen scheinen², sind doch noch viel eingehendere Untersuchungen erforderlich. Gerade für die Alternsforschung würden sich im Falle der Bestätigung interessante Folgerungen ergeben. So wäre es nicht gleichgültig für die zu erreichende Lebensdauer, aber sicher auch für den Alternszustand eines Individuums, wie rasch er die ihm zustehende Energie verausgabt, wobei im Einzelfall sicher auch weitgehend die Konstitution mitbestimmend ist.

Keineswegs ist dies aber so zu verstehen, dass der Energieverbrauch möglichst eingeschränkt werden soll. Im Gegenteil scheint eine lebhafte Betätigung in physischer und psychischer Hinsicht für die Gesundheit nur förderlich zu sein. Schädlich kann sich nur eine längere Überbeanspruchung der energetischen Reserven auswirken.

8. Zweierlei Alternsvorgänge. Treten wir näher auf die Alternsvorgänge ein, so stellt sich die Frage, ob sie einheitlicher Natur sind. In der Tat gibt es vielerlei Arten, die sich aber auf zwei grundsätzlich verschiedene Gruppen zurückführen lassen.

Die eine Gruppe der Alternsvorgänge, wir nennen sie die *A-Vorgänge*, äussert sich in einem kontinuierlich ansteigenden oder abfallenden Verlauf von der Geburt (oder selbst früher) bis zum Tode. So beobachten wir schon rein äusserlich beim Menschen wie beim Tier eine auffällige Änderung des Turgors der Haut. Beim Kind ist sie elastisch, straff und weich. Im Alter wird sie dagegen trocken und pergamentartig. Ähnliches sehen wir auch in der Pflanzenwelt etwa beim Vergleich junger und alter Laubblätter. Die Änderung

¹ F. BOURLIÈRE, Schweiz. med. Wschr. 84, 1310 (1954). – Siehe auch M. EISENTRAUT, Rev. Suisse de Zool. 60, 411 (1953). Zustände nach Art des Winterschlafes sind interessante Beispiele für die Folgen eines teilweise herabgesetzten Biotonus.

² So könnte die kürzere durchschnittliche Lebenserwartung des Mannes gegenüber der Frau auf seinen höheren Grundumsatz zurückgeführt werden. Er verbraucht die ihm zustehende Energie rascher.

hängt zweifellos mit dem Kolloidzustand zusammen und entspricht zum Teil einem zunehmenden Wasser-

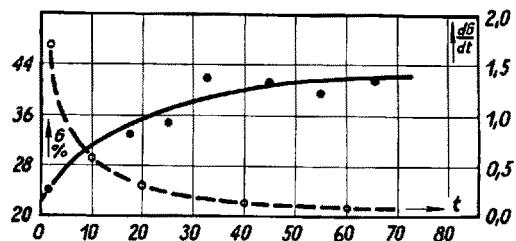


Abb. 5a. Ausgezogene Kurve: Trockenrückstand G (in Prozenten) menschlicher Rippenknorpel als Funktion des Alters t in Jahren. $G = G_1 \cdot t^n$; $G_1 = 23,5$; $n = 0,165$; $f_{1,IG} = 1,8$.

Gestrichelte Kurve: Zunahme des Trockenrückstandes je Zeiteinheit dG/dt als Funktion des Alters t in Jahren. $dG/dt = n \cdot G_1 \cdot t^{n-1}$.

verlust. Der Unterschied zwischen frischem und altem Brot bildet eine eindrückliche Parallele.

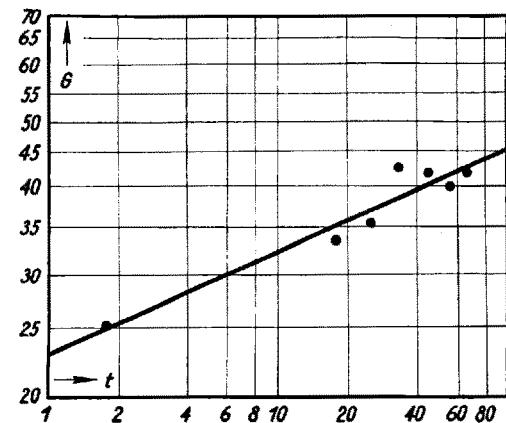


Abb. 5b. Trockenrückstand G menschlicher Rippenknorpel als Funktion des Alters t in bilogarithmischer Darstellung.

BÜRGER¹ untersuchte *bradytrophe* Gewebe, worunter er Knorpel, Hornhaut, Linse, Trommelfell, Zwischen-

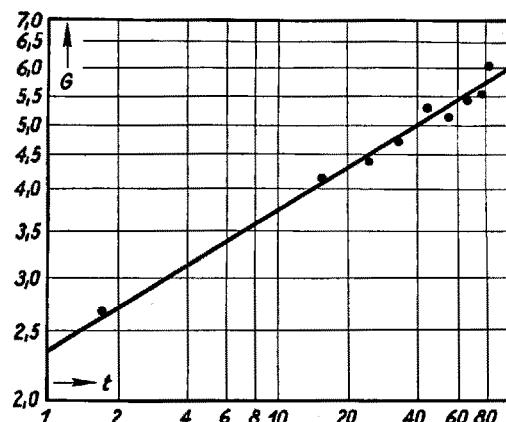


Abb. 6. Stickstoffgehalt G (in Prozenten) des menschlichen Rippenknorpels in Abhängigkeit vom Alter t in Jahren.

$G = G_1 \cdot t^n$; $G_1 = 2,33$; $n = 0,197$; $f_{1,IG} = 1,63$.

¹ M. BÜRGER, *Altern und Krankheit*, 2. Aufl. (VEB G. Thieme, Leipzig 1954), S. 51. Das Buch von BÜRGER ist eine Fundgrube wertvoller Beobachtungen über Alternsprobleme.

wirbelscheibe, Gefässwandungen (speziell der Aorta) und Narbengewebe versteht, also Gewebe, die nur spärliche oder gar keine Kapillarversorgung aufweisen, sondern auf dem Diffusionsweg ernährt werden, und bestimmte die Änderung des Trockenrückstandes und des Stickstoffgehaltes sowie des Kalzium- und des Cholesterinanteils der Gewebe in Abhängigkeit vom Alter. Dabei ergibt sich die auffällige Tatsache, dass sich zweierlei Prozesse (A_p und A_e) unterscheiden lassen. Die A_p -Prozesse verlaufen in der Jugend rascher als im Alter und folgen einer potentiellen, auch paraboloiden oder allometrischen Funktion von der allgemeinen Form

$$G = G_1 \cdot t^n, \quad (5)$$

wobei $n < 1$ ist (Trockengewicht und Stickstoff, Abbildungen 5 und 6); umgekehrt ist der Verlauf der A_e -Prozesse im Alter rascher als in der Jugend gemäss einer exponentiellen Funktion

$$G = G_0 \cdot e^{nt}, \quad (6)$$

wo n beliebige Werte annehmen kann (Kalzium- und Cholesteringehalt, Abbildungen 7 und 8)¹.

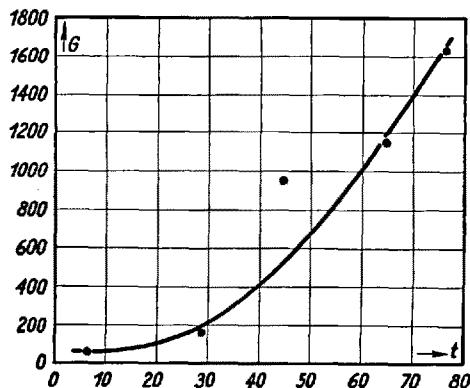


Abb. 7a. Kalziumgehalt G (in mg %) im Trockenrückstand der menschlichen Aorta in Abhängigkeit vom Alter t in Jahren. Die Zunahme des Kalziumgehaltes pro Zeiteinheit verläuft nach einer ähnlichen Kurve.

$$G = G_0 \cdot e^{nt} = G_0 \cdot 10^{0,434nt}; G_0 = 35,5; n = 0,053. \quad \text{Verdoppelungszeit} = 13 \text{ Jahre.}$$

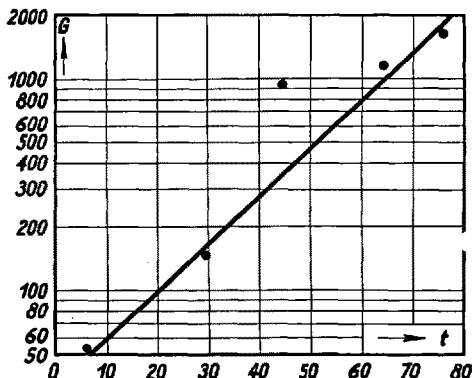


Abb. 7b. Kalziumgehalt G (in mg %) im Trockenrückstand der menschlichen Aorta in Abhängigkeit vom Alter t in Jahren in logarithmischer Darstellung.

¹ Die benötigten Zahlenangaben der Abbildungen 5-8 sind dem BÜRGER'schen Buche entnommen (S. 76, 77 u. 79).

In den Abbildungen 5 und 6 ist jeweils auch der 1,1-Faktor $f_{1,1G}$ angegeben, der anzeigt, die wieviel-fache Zeit jeweils für eine Gewichtsvermehrung von 10 % erforderlich ist, während in den Abbildungen 7 und 8 einfach die Verdoppelungszeit, also die für eine Gewichtsverdoppelung erforderliche Zeit vermerkt ist¹.

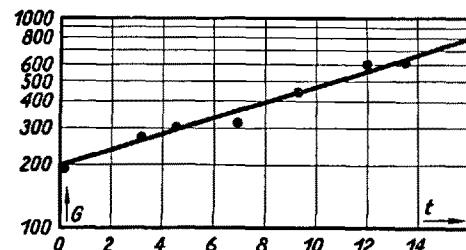


Abb. 8. Cholesteringehalt G (in mg %) im Trockenrückstand von Rinderlinsen in Abhängigkeit vom Alter t in Jahren in logarithmischer Darstellung.

$$G = G_0 \cdot e^{nt} = G_0 \cdot 10^{0,434nt}; G = 200; n = 0,083.$$

Verdoppelungszeit = 8,5 Jahre.

Bereits 1897 hat SUTER² an einem ausgedehnten Leichenmaterial gezeigt, dass der Umfang der menschlichen Aorta wesentlich vom Alter des Individuums abhängig ist. In Abbildung 9 sind die von ihm gefun-

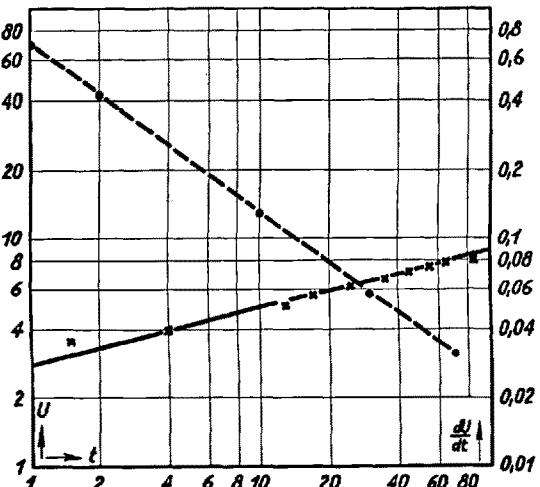


Abb. 9. Mittlerer Aortenumfang (Männer und Frauen) U in Abhängigkeit vom Alter t in Jahren in bilogarithmischer Darstellung, ausgezogene Kurve: $U = U_1 \cdot t^n$; $U_1 = 2,66 \text{ cm}$; $n = 0,263$; $f_2 U = 13$. Zunahme des Aortenumfangs pro Zeiteinheit, gestrichelte Kurve: $dU/dt = n \cdot U_1 \cdot t^{n-1}$.

denen Mittelwerte wiedergegeben. Es liegt eine A_p -Funktion vor, erfolgt doch die Zunahme am raschesten in der Jugend. Dabei erfordert eine Verdoppelung des Umfangs eine Vermehrung der Altersjahre um das 13fache. Wie SUTER ferner nachwies, nimmt die Dehn-

¹ Berechnet nach den Formeln

$$f_{1,1G} = \sqrt[n]{1,1} \quad (7)$$

$$t_{2G} = \frac{\ln 2}{n} = \frac{\log 2}{0,434 \cdot n} = \frac{0,693}{n} \quad (8)$$

² F. SUTER, Arch. Exper. Path. Pharm. 39, 289 (1897).

barkeit der Aorta im umgekehrten Verhältnis zum Umfang mit dem Alter ab, so dass sich die altersbedingte Zunahme des Aortenumfangs als Kompensationsscheinung erweist, um den erforderlichen Blutdurchsatz sicherzustellen. Die Abnahme des elastischen Widerstandes der Aorta ist mit ein Ausdruck des abnehmenden Biotonus.

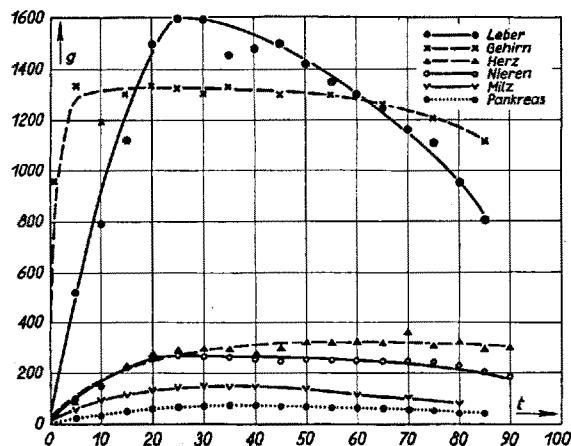


Abb. 10. Organgewichte in Gramm in Abhängigkeit vom Alter t in Jahren.

Diese Veränderung des Biotonus kann *in situ* an Hand der Pulswellengeschwindigkeit verfolgt werden. So hat WEZLER¹ den stetig absinkenden Quotienten der Pulswellengeschwindigkeit von Arterie zu Aorta als anschauliches objektives Altersmass vorgeschlagen. BÜRGER² stellte eine auffallende Parallelität dieses Verlaufes mit demjenigen der Akkommodationsbreite der Augenlinse fest, während BERNSTEIN³ eine statistische Korrelation fand zwischen einer aus Brillenrezepten ermittelten, der Akkommodationsbreite ähnlichen Grösse und der Wahrscheinlichkeit, den Tod durch Herzschlag zu erleiden. Diese Ergebnisse verdienen eine eingehende Nachprüfung, insbesondere durch Feststellung des Verlaufes am einzelnen Individuum; denn eine objektive Bestimmungsmethode des «physiologischen Alters» auf Grund solcher relativ einfacher Messungen wie der Pulswellengeschwindigkeit und der Akkommodationsbreite wäre für die Altersforschung von unschätzbarem Wert⁴.

Ein ganz anderes Bild zeigen jene Veränderungen – wir nennen sie die *B*-Vorgänge – welche mit dem Auf- und Abbau des Organismus verbunden sind. Sie betreffen nicht nur den Organismus als Ganzes, sondern auch seine einzelnen Teile, die ebenfalls dem Rhyth-

1 K. WEZLER, Z. Altersforsch. 4, 1 (1942).

2 M. BÜRGER, *Altern und Krankheit*, S. 172.

3 F. BERNSTEIN, 14. Int. Soziologenkongress, Bd. II, 30. Aug. bis 3. Sept. 1950, Rom, S. 1-17; Arch. Ophthalmol., Vol. 34, 378 (1945). Siehe hiezu auch M. BÜRGER, *l. c.*, S. 271.

4 Im Herbst 1955 hat sich in Basel eine Arbeitsgemeinschaft für Altersforschung gebildet (Vorsitz Prof. F. VERZÄR), die entsprechende laufende Untersuchungen an einzelnen Versuchspersonen eines grösseren Kollektivs aus der Industrie über lange Zeiträume hinweg vornehmen will. Es ist zu hoffen, dass derartige Arbeitsgruppen auch anderswo analoge Probleme in Angriff nehmen werden.

mus von Jugend, Reife und Alter mehr oder weniger rasch folgen. Dies zeigt sich zum Beispiel im Gewichtsverlauf der wichtigeren Organe wie Herz, Leber, Niere, Hirn, Milz, Pankreas, Hoden, Ovarien, Schilddrüse, Haut. Sie erreichen nach BÜRGER¹ ihr Maximalgewicht zwischen 20 und 40 oder mehr Jahren und nehmen hierauf wieder ab (Abb. 10). Parallel zur Regression der Geschlechtsdrüsen verläuft nach dem grossen, von KINSEY² vorgelegten statistischen Material eine entsprechende Abnahme der Geschlechtsfunktion. Aus BÜRGERS Angaben geht hervor, dass auch das Fingernagelwachstum und die Muskelkraft zu den *B*-Vorgängen zu zählen sind (Abb. 11).

Die *B*-Vorgänge kann man als die Resultante auf- und abbauender, assimilatorischer und dissimilatorischer, anabolischer und katabolischer Vorgänge ansehen. In der Jugend überwiegen die ersten, in der Reifezeit halten sich beide die Waage, im Alter treten die letzteren hervor. Wie wir bereits gesehen haben, hat sich das Fliessgleichgewicht im Kampfe gegenläufiger Prozesse zu behaupten.

Besonders instruktiv erscheint der Vergleich mit dem An- und Abschwellen geschlechtsbedingter Organe kastrierter Tiere (Kamm, Uterus, Samenblasen usw.) unter dem Einfluss von Sexualhormonen. In Abbildung 12 sind einige bereits früher publizierte Zeitwirkungskurven aus unserem biologischen Laboratorium wiedergegeben³. Die kurzwirkenden freien Hormone verursachen einen mehr oder weniger linearen Anstieg und Abfall, während längerwirkende Ester zu ähnlichen Kurven führen, wie sie Abbildung 11 zeigt.

Es ist klar ersichtlich, dass ein ständiger Wachstumsreiz erforderlich ist, um die atrophischen Organe

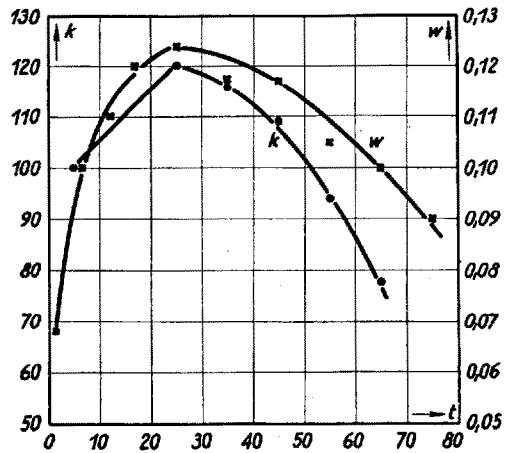


Abb. 11. Muskelkraft der Hand (k in Relativzahlen) und tägliches Fingernagelwachstum (w in mm) in Abhängigkeit vom Alter t in Jahren⁴.

1 M. BÜRGER, *Altern und Krankheit*, S. 114, 121, 194, 120 und 115. Die relative Konstanz des Herzgewichts bis ins hohe Alter ist dagegen bemerkenswert.

2 A. C. KINSEY, *Sexual Behavior in the Human Male* (1949) and *Female* (1953), Philadelphia and London.

3 Siehe zum Beispiel: K. MIESCHER, A. WETTSTEIN und E. TSCHOPP, Biochem. J. 30, 1983 (1936). – K. MIESCHER, C. SCHOLZ und E. TSCHOPP, Biochem. J. 32, 729 (1938); Biochem. J. 32, 1278 (1938). – E. TSCHOPP und R. MEIER, Schweiz. med. Wschr. 84, 5 (1954).

4 M. BÜRGER, *Altern und Krankheit*, S. 164 und 259.

gleichsam aufzuladen und auf vollem Biotonus zu halten; sobald der Reiz nachlässt, tritt Atrophie ein (ähnlich Muskelschwund bei Nichtgebrauch). Die Versuche mit langwirkenden Hormonestern oder -kristallen sind insofern besonders interessant, weil hier der Hormonreiz nur allmählich abklingt und damit Verhältnisse geschaffen werden, die auch dem natürlichen Wachstumsverlauf entsprechen. Während aber im letzteren Fall die Regression nur beschränkt erfolgen kann, können die sekundären Geschlechtsorgane nahezu in den Ausgangszustand zurückkehren.

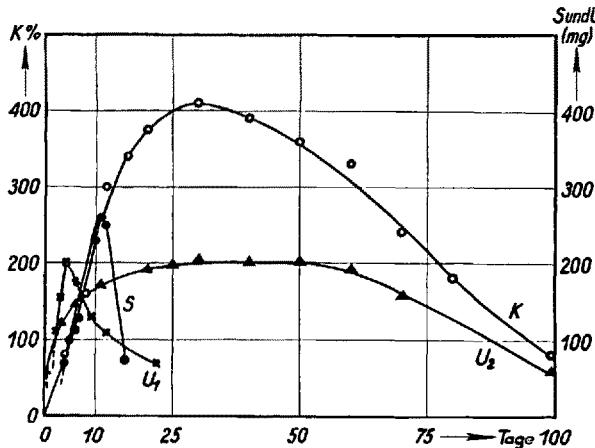


Abb. 12. Kapaunenkamm-, Samenblasen- und Uteruswachstum nach einmaliger Gabe von Sexualhormonen. K = Kammwachstum beim Kapaun (relative Flächenzunahme) nach 10 mg Triolandren (Gemisch von Testosteronpropionat, -valerianat und -undecylenat) in Öl. S = Samenblasengewicht (kastrierte Ratte) nach 2 mg Testosteronpropionat in Öl. U_1 = Uterusgewicht (kastrierte Ratte) nach 50 γ Östradiol + 200 mg Stearylalkohol. U_2 = Uterusgewicht (kastrierte Ratte) nach 50 γ Östradiol-17-caprylat in Öl.

Die Vermutung erscheint naheliegend, dass der Gesamtkomplex der Hormone und wohl auch anderer Wirkstoffe für die Tonisierung des Organismus eine ähnliche entscheidende Rolle spielt, wie sie den Sexualhormonen gegenüber den sekundären Geschlechtsorganen zukommt. Sie vermitteln die erforderliche tonische Aufladung bis zur Zellvermehrung durch Ausnutzung der vorhandenen Energiequellen.

Ob sich manche B -Prozesse wie die A -Prozesse durch einfachere Funktionen beschreiben lassen, bedarf noch weiterer Abklärung. So könnte man daran denken, den gegenläufigen Vorgang von Auf- und Abbau in Abhängigkeit von der Zeit als Differenz zweier allometrischer Funktionen, (siehe Abbildung 13):

$$x = k_1 t^{n_1} - k_2 t^{n_2} \quad (9)$$

als negative Summe zweier Exponentialfunktionen (umgekehrte Kettenlinie):

$$x = -[e^{n_1 t} + e^{-n_2 t}] \quad (10)$$

oder als reziproken Wert einer solchen Summe (reziproke Kettenlinie):

$$x = \frac{1}{e^{n_1 t} + e^{-n_2 t}} \quad (11)$$

zu beschreiben, wobei die letzte Darstellungsart den

Vorzug besitzt, auch den S-förmigen Verlauf der Kurve am Anfang prinzipiell richtig wiederzugeben¹.

Überlegen wir uns, worin sich die A - und B -Vorgänge des Alternsprozesses unterscheiden, so ist es für beide charakteristisch, dass sie schon mit der Geburt beginnen und bis zum Tode weiterschreiten. Als Alternsvorgang manifest werden aber die B -Vorgänge erst nach Überschreitung eines Kulminationspunktes, der offenbar je nach dem Organ oder Organystem zu verschiedener Zeit, teilweise aber auch schon sehr früh erreicht wird.

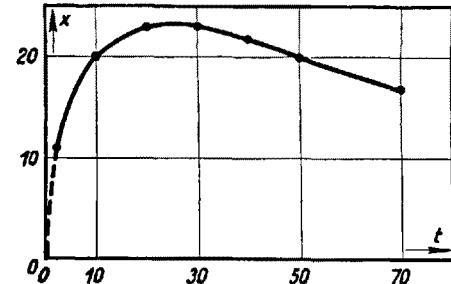


Abb. 13. Schematische Darstellung eines B -Vorganges als Differenz zweier allometrischer Funktionen durch die Gleichung $x = 10 t^{0,5} - 1,5 t^{0,9}$.

9. Altern als Resultante von Schädigung und vitalem Widerstand. CLAUDE BERNARD bezeichnete das Leben als die Summe aller Faktoren, die dem Tode widerstehen. Eine ähnliche Betrachtungsweise des Alternsvorganges geht auf den deutschen Physiologen PÜTTER² zurück. Er sieht ihn als das Ergebnis des Kampfes zwischen auf den Organismus wirkenden (äußerer und innerer) Schädigungen (S) und dessen Widerstandsvermögen (W) an. Unter diesen Voraussetzungen lassen sich theoretisch folgende Fälle unterscheiden³:

$$a) S \leq W$$

Ein solcher Zustand würde dem Organismus Unsterblichkeit gewähren.

$$b) S > W (S \text{ und } W \text{ sind konstant})$$

Handelt es sich um eine Population von Organismen, so nimmt die Zahl der Individuen in exponentieller Weise ab, wie PÜTTER an Hand der Befunde von PAUL, BINSTEIN und PLÜSS für die Abtötung einer Staphylokokkenkultur durch $n/100$ Salpetersäure zeigen konnte (Abb. 14). In der Exponentialgleichung (12) bedeutet x die Zahl der Überlebenden zur Zeit t , x_0 die Zahl der Organismen zu Versuchsbeginn ($t = 0$) und n die Geschwindigkeitskonstante des Absterbens. Sie beträgt im vorliegenden Fall 0,068;

$$x = x_0 e^{-nt} \quad \text{oder} \quad n = \frac{\ln x_0 - \ln x}{t} \quad (12)$$

¹ Siehe hiezu E. JANISCH, *Das Exponentialgesetz als Grundlage einer vergleichenden Biologie* (Verlag Julius Springer, Berlin 1927).

² A. PÜTTER, Z. Allg. Physiol. 19, 9 (1921).

³ Siehe hiezu Diskussionsbemerkung von K. MIESCHER (CIBA Foundation, 1955), *Colloquia of Ageing*, Bd. I, S. 56.

Bei Verwendung von Briggschen Logarithmen, wie in Abbildung 14, ist diese Konstante noch mit $\log e = 0,434$ zu multiplizieren.

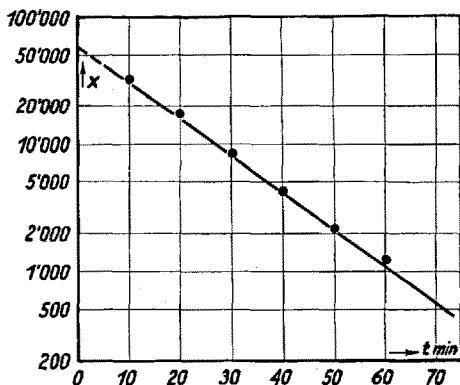


Abb. 14. Zahl x der keimfähig gebliebenen Bakterien, in einer mit $n/100$ Salpetersäure behandelten Staphylokokkenkultur zur Zeit t in Minuten. ● beobachtet, — berechnet nach

$$x = x_0 \cdot e^{-nt} = x_0 \cdot 10^{-0,434nt}; x_0 = 62800; n = 0,068.$$

Halbwertszeit = 10,4 min.

Eindrücklicher als die Geschwindigkeitskonstante n ist auch hier für den Biologen die Angabe der Halbwertszeit $t_{1/2}$, das heisst der Zeit, die jeweils für das Absinken der Organismenzahl auf die Hälfte erforderlich ist¹. Im vorliegenden Fall beträgt sie 10,4 min. Es erfolgt übrigens die Vernichtung der Bakterien nach demselben Gesetz wie der Zerfall radioaktiver Elemente, worauf sich ja die biologische Treffertheorie stützt².

Obwohl eine zunehmende Vernichtung der Individuen erfolgt und damit auch eine mittlere Lebensdauer errechenbar ist, kann nicht von einem Altern der Bakterien (so wenig wie von einem solchen radioaktiver Elemente) gesprochen werden, da ja während der Versuchsdauer die Widerstandskraft der Bakterien praktisch dieselbe blieb.

c) $S > W$, S = konstant, W = abnehmend

Wurde in Gleichung (12) n als konstant angenommen, so soll sich nun diese Konstante selbst in Abhängigkeit von der Zeit ändern. Als einfachsten Fall nimmt PÜTTER an, sie nehme ebenfalls in exponentieller Weise ab³, und ersetzt n in Gleichung (12) durch ke^{at} . Damit gelangen wir zur Gleichung (14) einer Sigmoiden:

$$x = Ae^{-k(t-a)} \quad (14)$$

Diese Gleichung ist praktisch identisch mit der schon längst von der Versicherungsmathematik ver-

¹ Berechnet nach der Formel:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{n} = \frac{0,693}{n} \quad (13)$$

Wegen des negativen Exponenten wird die Formel für die Halbwertszeit gleich derjenigen für die Verdoppelungszeit. Seite 423.

² Siehe zum Beispiel P. JORDAN, *Die Physik und das Geheimnis des organischen Lebens*, 5. Aufl. (Friedr. Vieweg & Sohn, Braunschweig 1947), S. 65.

³ A. PÜTTER denkt dabei an den Verlauf der Zustandsänderung von Kolloiden.

wendeten Gompertz-Makehamschen Sterbeformel¹. Sie erfuhr aber durch PÜTTER eine neue Interpretation, indem er die Konstante k als *Vernichtungsfaktor* (Geschwindigkeitskonstante des Absterbevorgangs bei konstanter Schädigung S) und die Konstante α als *Alternsfaktor* (Geschwindigkeitskonstante des Vorganges W) begründete. α misst die Geschwindigkeit des Alterns aus inneren Gründen. Je grösser k und α sind, um so stärker erweisen sich die Schädigungen S und umso rascher nimmt das Widerstandsvermögen W ab.

Der sigmoide Verlauf ist charakteristisch für das Überleben menschlicher und tierischer Populationen². Abbildung 15 zeigt nach PÜTTER die Zahl der Überlebenden vom 20. Lebensjahr an³, bezogen auf 100'000 Lebendgeborene (Mittel für Männer und Frauen der deutschen Sterbetafel für 1871–1881). PÜTTER wies nach, wie der Alternsfaktor α für verschiedene Populationen charakteristische Werte annimmt. Die blosse Angabe einer Verlängerung der mittleren Überlebensdauer sagt über das Alterungsgeschehen nichts aus, da

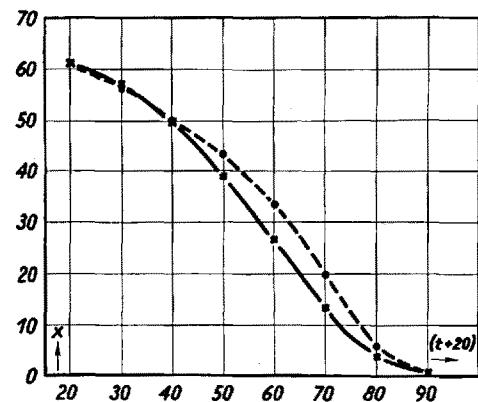


Abb. 15. Überlebenskurve des Menschen vom 20. Lebensjahr an.
● beobachtet X berechnet nach
 $x = x_{20} \cdot e^{-k(t-a)}; x_{20} = 60810$
Vernichtungsfaktor $k = 0,005$; Alternsfaktor $\alpha = 0,037$; x in tausend Überlebenden; t in Jahren.

sie ebenso gut durch eine Minderung von S allein bedingt sein mag (Abwendung von Schädigungen), ohne dass eine Erhöhung der inneren Widerstandskräfte erfolgt ist.

In Wirklichkeit stellen beim Einzelindividuum k und α keine Konstanten dar, werden doch W und insbeson-

¹ Siehe zum Beispiel: E. ZWINGGI, *Versicherungsmathematik* (Verlag Birkhäuser, Basel 1945); Mitt. Vg. schweiz. Vers.-mathem. 42, 77 (1942). Diesen Hinweis verdanke ich Herrn P.D. Dr. E. BATSCHLEIT.

² Siehe hierzu das interessante Übersichtsreferat von A. COMFORT, *Biological aspects of senescence*, Biol. Rev. 29, 284 (1954). Auch rein mechanische Vorrichtungen wie Autos zeigen ähnliche Abnutzungskurven. Wieder ist zu unterscheiden zwischen schädlichen Einwirkungen und dem Qualitätzzustand des Materials.

³ Nach neueren Sterbetafeln erhöht sich dieses Alter; wir sahen übrigens, dass auch der Wendepunkt in der Kurve des Grundumsatzes und das Maximalgewicht der Organe wesentlich über 20 Jahren liegt. Die schweizerischen Sterbetafeln lassen in den letzten Jahrzehnten eine Verschiebung des Gültigkeitsbeginns der Gompertz-Makehamschen Sterbeformel bis gegen das 35. Altersjahr erkennen; sie macht erst in neuester Zeit wieder einer rückläufigen Tendenz Platz. (Privatmitteilung von Prof. ZWINGGI.)

dere S stärkeren Schwankungen unterworfen sein. Trotzdem konnte PÜTTER zeigen, dass Gleichung (14) interessante Vergleiche, selbst zwischen dem Geschehen bei Mensch und Tier gestattet.

Im übrigen möchten wir mit v. BERTALANFFY¹ auf die Berechtigung solch summarischer Betrachtungen auf biologischer Ebene hinweisen. Wenn auch die ungezählten Einzelaktionen unberücksichtigt bleiben müssen, so kann trotzdem das Gesamtergebnis einen mehr oder weniger gesetzmässigen Verlauf aufweisen.

10. *Adaptation, Regeneration, Überkompensation*. Im Zusammenhang mit der Bestimmung des Geschwindigkeitsverlaufs der Alterungsprozesse wird auch die Adaptations- oder Regenerationsgeschwindigkeit des Organismus und seiner Teile in Abhängigkeit vom Alter zu prüfen sein, insbesondere bei Vorgängen, wie sie in Form von Ermüdung, bei Reizung der Sinnesorgane oder infolge verschiedenartiger Schädigungen zu beobachten sind².

Nach LECOMTE DE NOUY nimmt die Vernarbungsgeschwindigkeit beim Menschen mit dem Alter hyperbelartig ab³. Der Unterschied ist dagegen nach BOURLIÈRE⁴ bei Ratten weniger ausgesprochen. Immerhin redet Tabelle IV eine deutliche Sprache, nimmt doch bei Verbrennungen des Menschen das Ausmass der verbrannten Körperfläche, bei der noch mit einer 50%igen Lebenserwartung zu rechnen ist, mit dem Alter stark, in nahezu exponentieller Weise ab⁵ (Halbwertszeit etwa 48 Jahre).

Tabelle IV

Mittleres Alter Jahre	Verbrannte Körperoberfläche (Mensch) (50%ige Lebenserwartung) %
5	51%
31	43%
55	23%
71	9%

Da auch Vorgänge von der Art der A-Prozesse keineswegs statisch, sondern ausgesprochen dynamisch verlaufen, indem vorzu ein Umsatz aller Körperbestandteile stattfindet, so wäre die Kenntnis der

¹ L. v. BERTALANFFY, *Theoretische Biologie* 2, 2. Aufl., S. 271 (1951).

² Siehe zum Beispiel F. VERZÁR und E. FLÜCKIGER, *Adaptation an niedrigen atmosphärischen Druck bei alten Tieren*, Schweiz. med. Wschr. 84, 1322 (1954). – L. BINET und F. BOURLIÈRE, *Précis de Gérontologie*, Kap. I.

³ Siehe M. BÜRGER, *Altern und Krankheit*, 2. Aufl. (Verlag G. Thieme, Leipzig 1954), S. 42.

⁴ F. BOURLIÈRE und M. GOURÉVITCH, Comp. rend. Soc. biol. 144, 977 (1950). – N. W. SHOCK, *Problems of Ageing*, 15th Conference, sponsored by the Josiah Macy jr. Foundation, New York 1953, S. 166.

⁵ Mitteilung von P. B. MEDAWAR anlässlich der Tagung der CIBA Foundation in London vom Juli 1954. Die Zahlenwerte stammen aus einer Arbeit von J. P. BULL und J. R. SQUIRE, Ann. Surg. 130, 160 (1949).

Änderung der Umsatzgeschwindigkeit der Bestandteile der Zellen¹, Knochen usw., aber auch der Ansprechbarkeit der Gewebe auf chemische Reize, Arzneimittel usw. in Abhängigkeit vom Alter von besonderem Interesse.

Zu beachten ist, wie schon OSTWALD hervorhob, dass der Organismus auf Reize zumeist mit Überkompensation antwortet; man denke an den Einfluss des Trainings auf die Muskulatur, an die Verdickung der Epidermis nach mechanischer Beanspruchung oder starker Belichtung, an die Vorgänge der Immunisierung gegenüber Giften oder Infektionskeimen usw. OSTWALD spricht von Überheilung² und weist darauf hin, dass auch diese Vorgänge vom Alter abhängig sind, indem Kompensations- bzw. Adaptionsfähigkeit und wohl auch deren Geschwindigkeit mit dem Alter abnehmen.

Wichtig ist es nun, eine Reihe solcher mit dem Alter in Zusammenhang stehender Geschwindigkeitsfaktoren zu eigentlichen Alternstesten, besonders im Tierversuch zu entwickeln, um zu ermitteln, wie weit die Vorgänge parallel gehen oder voneinander abweichen, und ob ihr Verlauf durch äussere Mittel, wie Nahrung, Klima, Pharmaka und dergleichen zu beeinflussen ist. Zwar vertritt BÜRGER die Ansicht³, dass eigentliche Alterungsvorgänge durch irreversiblen Verlauf gekennzeichnet sind. Allein der Umfang der Irreversibilität ist noch unbekannt. Aber selbst da, wo Irreversibilität besteht und damit eine «Verjüngung» ausgeschlossen erscheint, ist es von Interesse, zu prüfen, wie weit der Alternsprozess abgebremst oder gar aufgehalten werden kann.

11. *Pathologie des Alterns*. Natürlich wird sich die Altersforschung auch jener Vorgänge und Krankheiten besonders annehmen, die vorzugsweise im Alter auftreten, wie Klimakterium, Kreislauf- und Gefässtörungen, Arthritis, Gicht, Krebs, Alterspsychose, also von Störungen, die unter dem Namen «degenerative» Krankheiten zusammengefasst werden. Dabei erscheint die Frage müssig, ob solche Krankheiten bloss für die späteren Altersjahre charakteristisch sind. Der Organismus, auch einzelne Organe, können durch Anlage oder Krankheit vorzeitig gealtert sein. Es wäre also eher die Frage nach dem «physiologischen Alter» zu stellen. Es sei auch daran erinnert, dass STEELE bei Untersuchungen in USA arteriosklerotische Verände-

¹ Nach G. DE C. ELLIOTT und G. HEVESY, Acta Phys. Scand. 19, 370 (1950) geht auf Grund von Versuchen mit radioaktivem Phosphor der Phosphorusatz in der Rattenleber von 4 Tage alten Tieren doppelt so rasch vor sich als bei 1,5 Jahre alten Tieren. Wünschenswert wäre es in Zukunft, den genaueren Verlauf solcher Umsätze in Abhängigkeit vom Alter zu kennen. Herrn Prof. HEVESY, dem Altmäister auf dem Gebiete der biologischen Tracerforschung, sei hier für den Hinweis auf seine Arbeit besonders gedankt.

² W. OSTWALD, *Überheilung, ein Urphänomen der Biologie*, Neue freie Presse, Wien, 18. Oktober 1925; Forsch. Fortschr. 6, 296, 327 (1930).

³ M. BÜRGER, *Altern und Krankheit*, 2. Aufl. (VEB G. Thieme, Leipzig 1954), S. 2.

rungen nahezu bei jedem über 20jährigen, ja schon bei über 7jährigen beobachtete¹.

12. *Altersdefinition.* Altern ist, wie wir sahen, ein äusserst komplexer Vorgang. So bedeutet die Wachstumsphase des Organismus im Hinblick auf die gegenständig verlaufenden *B*-Vorgänge wohl ein Älterwerden, nicht aber ein eigentliches Altern, während dieses bezüglich der einsinnig verlaufenden *A*-Vorgänge bereits am Werke ist.

Folgender Definitionsversuch des Alterns sei zur Diskussion gestellt²:

Unter Altern verstehen wir jene Vorgänge, die eine dauernde Abnahme des Widerstandsvermögens des Organismus gegen äussere und innere Schädigungen bewirken. Dabei ist der Altersprozess mit einer Abnahme der verfügbaren Energie und einem Absinken des Biotonus im Sinne einer verminderten Anpassungsfähigkeit verbunden³.

Diese an PÜTTER sich anlehrende Definition soll nur ein Rahmen sein, der unseren heutigen Kenntnissen entspricht.

Der von uns zur Diskussion gestellte biologische Begriff des «Biotonus» umfasst gleichzeitig eine Reihe für das lebendige Geschehen wichtiger physischer, ja selbst psychischer Faktoren wie Biopotentiale, Energie-reserven und ihre Einsatzbereitschaft, Elimination von Ermüdungsstoffen, Elastizität, Funktionstüchtigkeit, wie auch die Art des mehr oder weniger befriedigenden Zusammenspiels.

Ein günstiger Biotonus liegt bei optimaler Lage aller dieser Faktoren vor, ein ungünstiger, wenn einzelne oder alle nicht optimal gelagert sind. Man denke etwa an den herabsetzenden Einfluss auf den Biotonus bei Krankheit und Alter. Ein jeder weiss selbst Bescheid über seinen Biotonus: Er ist hoch, wenn man frisch und ausgeruht, tief wenn man abgearbeitet und müde ist. Auch der Arzt kann den Patienten unschwer daraufhin beurteilen. Es wird aber notwendig sein zu versuchen, diesen der Sphäre der Intuition entnommenen Begriff immer mehr zu präzisieren und zu objektivieren. Dazu möchten unsere Ausführungen anregen; selbstredend bedarf der ganze Fragenkomplex noch gründlicher Bearbeitung.

13. *Schluss.* Sind für den Forscher die allgemeinen Gesetzmässigkeiten von Wichtigkeit, so interessiert den Arzt mehr das Schicksal des Einzelindividuums.

¹ J. MURRAY STEELE, *Cowdry's Problems of Ageing*, herausg. von A. J. Lansing, 3. Aufl. (The Williams & Wilkins Comp., Baltimore 1952), S. 306. Dies steht im Gegensatz zu Beobachtungen an jungen koreanischen Gefallenen des jüngsten Krieges.

² Siehe auch A. COMFORT, *Biological aspects of senescence*. "Senescence is a change in the behaviour of the organism with age, which leads to a progressively decreasing power of survival and adjustment". Biol. Rev. 29, 284 (1954); ferner CIBA Foundation, *Colloquia of Ageing*, Bd. I (1955); P. B. MEDAVAR, S. 4, K. J. FRANKLIN, S. 31, und *General Discussions*, S. 238.

³ Diese Definition gilt für Warmblüter; wie F. BOURLIÈRE und andere gezeigt haben, verhalten sich Kaltblüter in mancher Beziehung grundlegend anders.

Damit ergibt sich die Forderung, möglichst charakteristische Teste an Mensch und Tier auszuarbeiten, die nicht nur die physiologische Alterslage des Gesamt-individuums, sondern auch seiner Teile und Funktionen zu prüfen gestatten und zugleich den Weg zu aktivem therapeutischem Eingreifen weisen.

Neben den physischen Vorgängen dürfen aber die psychischen und geistigen Belange nicht vergessen werden. Hier kann nicht nur am Tier¹, sondern mit Vorteil am Menschen geforscht werden. In diesem Zusammenhang sei an die für die Berufsprüfung ausgebildeten Eignungsteste erinnert, von denen sich zweifellos manche auch zu Alternstesten verwenden lassen. Schliesslich ist es der Geist, der den Alterszustand gerade beim Menschen entscheidend mitbestimmt.

Abschliessend sei nochmals auf die wichtige Feststellung hingewiesen, dass das Alter nur den Endzustand eines Prozesses darstellt, der schon bei der Geburt einsetzt und teils mit ständig zu- oder abnehmender Geschwindigkeit weiterläuft, teils aber erst nach Überschreiten eines Kulminationspunktes zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr als Alternsvorgang im üblichen Sinne manifest wird. Präventive Massnahmen sind daher zweckmässig schon frühzeitig vorzunehmen.

Jedenfalls darf mit der Einführung des Experiments auf breiter Basis und im weitesten Sinne mit relativ raschen und weittragenden Ergebnissen der Altersforschung von grosser sozialer Bedeutung gerechnet werden.

Zum Schluss möchte ich Kollegen und Fachgenossen, insbesondere den Herren Prof. v. ALBERTINI, P. D. Dr. BATSCHELET, P. D. Dr. BRÜCKNER, Prof. GOLDMANN, Dr. GROSS, Prof. MEIER, Prof. v. MURALT und Prof. ZWINGGI für ihr reges Interesse meinen besten Dank aussprechen. Wesentlichen Dank schulde ich den Herren Prof. VERZÁR und Dr. ROMETSCH für mannigfache aufklärende Diskussionen, sowie Frau THÜRKAUF für die Anfertigung der Abbildungen.

Summary

Starting from the social problem of increasing average age, the aims and methods of modern research on ageing are discussed. They are based on experiment and observation of the ageing processes over the whole span of life from birth to death, corresponding to the shifting of the steady state characterising the living. Here, the energy economy of the organism, the maintenance of the biopotentials and the biotone are of special importance. The energy requirement is measured by means of the basal metabolism, this depending on the size of the organism. In this connection, the hypothesis of RUBNER concerning the constancy of the amount of energy convertible per individual is discussed. Further considerations are given to the course of the ageing processes,

¹ E. J. VERZÁR-McDOUGALL, *Untersuchungen über Lernen und Erinnern bei jungen und alten Ratten*, Schweiz. med. Wschr. 84, 1321 (1954).

whether of single organs or of a population of organisms. The survival statistics of the latter may be interpreted according to PÜTTER as the result of the combat between damage and resistance. The connection between the change of adaptive and regenerative capacity and the

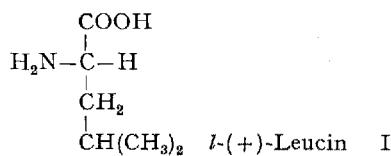
diseases of old age is mentioned. Finally, the psychological and mental aspects are emphasised. In addition to statistical studies on senescence, prolonged observation on single individuals is afforded and suitable tests to follow the ageing processes have to be elaborated.

Mögliche Beziehungen der optischen Aktivität zum Problem des Alterns¹

Von W. KUHN², Basel

1. Vorkommen und Bedeutung optisch aktiver Stoffe im Organismus

Es ist bekannt, dass optisch aktive Stoffe stets in zwei Formen, einer rechtsdrehenden und einer linksdrehenden, auftreten und dass sich (nach PASTEUR) die Moleküle der rechts- und der linksdrehenden Form wie Bild und Spiegelbild zueinander verhalten. Die zueinander spiegelbildlichen Modifikationen einer optisch aktiven Substanz werden auch als optische Antipoden bezeichnet.



Ebenso ist es bekannt und sehr merkwürdig, dass die lebenden Organismen zu ihrem Aufbau in der Regel und gerade in den wichtigsten Fällen nicht beide Antipoden, sondern *nur die eine der möglichen spiegelbildlichen Formen* verwenden. Von den beiden Formen von Leucin, einer der im Eiweiss vorkommenden Aminosäuren, wird beispielsweise in den pflanzlichen und tierischen Organismen nur oder fast nur die in Formel I wiedergegebene Form, das *l*-(+)-Leucin, verwendet. Analoges gilt für andere optisch aktive, in den Proteinen vorkommende, Aminosäuren und für die in den Organismen vorkommende Glukose, Fruktose usw. Die Aminosäuren werden in den Organismen in so hohem optischem Reinheitsgrade verwendet, dass der Nachweis einer Unvollkommenheit des optischen Reinheitsgrades dieser Stoffe schwierig ist und erst in neuerer Zeit in ganz wenigen Fällen, so im Falle des Leucins und der Glutaminsäure, sichergestellt wurde. Im Falle der Glukose fehlt bisher jede Andeutung einer Unvollkommenheit des optischen Reinheitsgrades.

Um die Bedeutung der optisch aktiven Stoffe und die Besonderheiten, die sich bei Verwendung optisch

aktiver Stoffe für den Organismus ergeben, klarzumachen, betrachten wir die Verhältnisse, welche beim Zusammenbringen von *l*-(+)-Leucin-methylester (dem Methylester der Verbindung I) mit der positiv und der negativ drehenden Form von 1,1'Dinaphtyl-2,2'-dioxy-3,3'-dicarbonsäure beobachtet werden. Die Formel der eben genannten Säure ist für das Folgende von untergeordneter Bedeutung und braucht daher nicht wiedergegeben zu werden. Wesentlich ist, dass die Kombination *l*-(+)-Leucinmethylester mit *positiv* drehender Dioxydinaphtyldikarbonsäure [abgekürzt die Kombination (+)-L, (+)-S] ein *schwerlösliches Salz* liefert, ein Salz, von dem sich bei 28,5°C in 100 g Methanol 0,44 g lösen, während die Kombination *l*-(+)-Leucinmethylester mit *negativ* drehender Dioxydinaphtyldikarbonsäure [abgekürzt die Kombination (+)-L, (-)-S] ein *leichtlösliches Salz* liefert, ein Salz, von dem sich bei 28,5°C in 100 g Methanol 101 g lösen¹.

Es ergibt also die Kombination (+)-L, (-)-S eine Löslichkeit, welche rund 200mal grösser ist als die Löslichkeit der Kombination (+)-L, (+)-S. Analoge, aber quantitativ nicht immer so ausgeprägte Unterschiede treten auf, wenn anstatt (+)-Leucinmethylester ein anderer Aminosäureester mit dem positiv oder negativ drehenden Antipoden irgendeiner andern optisch aktiven Säure zusammengebracht wird.

Aus dem Beispiel und dessen Verallgemeinerung ersehen wir, dass die Löslichkeitsverhältnisse der etwa aus Leucin und *d*-Weinsäure entstehenden Salze ganz andere wären, wenn wir das in Wirklichkeit vom Organismus verwendete *l*-(+)-Leucin ganz oder teilweise durch den Antipoden ersetzen würden. Neben den Löslichkeiten würden auch andere Gleichgewichte sowie alle Reaktionsgeschwindigkeiten geändert werden². Es ist auf Grund solcher Tatsachen durchaus zu verstehen, dass ein geordneter Ablauf der im Organismus stattfindenden Reaktionen nur bei Verwendung

¹ W. KUHN und K. VOGLER, Z. Naturforsch. 6b, 232 (1951).

² Für eine Zusammenstellung von Verschiedenheiten diastereoisomerer Verbindungen siehe zum Beispiel W. KUHN, Ergebn. Enzymforsch. 5, 1 (Leipzig 1936); ebenso in F. F. NORD und R. WEIDENHAGEN, *Handbuch der Enzymologie* (Leipzig 1940), S. 188.

¹ Vortrag, gehalten vor der Schweizerischen Gerontologischen Gesellschaft in Basel am 11. Dezember 1954.

² Physikalisch-chemisches Institut der Universität Basel.