

ROLF HOEKSTRA

## De biologische zin van veroudering

### INLEIDING

In 2007 was in ons land de levensverwachting van een pasgeboren meisje 82.3 jaar en kon een pasgeboren jongetje verwachten 78.0 jaar te leven. Vergelijken met het einde van de 19de eeuw is dat ongeveer een verdubbeling<sup>1</sup>. Deze spectaculaire toename in levensverwachting is in hoofdzaak een gevolg van de verbeterde hygiëne en medische behandel mogelijkheden. De enorme tol die met name infectieziekten in vroegere tijd eisten is aanzienlijk verminderd, waardoor vooral de kindersterfte sterk is gedaald. De toegenomen overleving op jonge en middelbare leeftijd samen met een afname van het aantal geboorten heeft geleid tot de welbekende vergrijzing van de bevolking. 65-Plusers maken nu ongeveer 15% van de bevolking uit, en dat aandeel zal in 2049 gestegen zijn tot ongeveer 25%.<sup>2</sup>

Een sterk verbeterde controle over onze leefomgeving in termen van hygiëne, medische mogelijkheden en voedselzekerheid in de laatste 5 of 6 generaties is dus verantwoordelijk voor het feit dat we gemiddeld veel langer leven dan vroeger. Intussen zijn de biologische factoren die de levensduur beïnvloeden niet of nauwelijks veranderd. Onze genetische aanleg kan in zo'n korte tijd nauwelijks veranderen. Biologische evolutieprocessen voltrekken zich meestal op een tijdschaal van honderden tot duizenden generaties. Die genetische aanleg is verantwoordelijk voor het algemene proces van veroudering: de met het voortschrijden van de leeftijd toenemende achteruitgang in fysieke en mentale functies, gepaard gaand met afnemende fertiliteit en toenemende sterftekans. Vrijwel al onze lichaamsfuncties

gaan vanaf het twintigste jaar geleidelijk achteruit. Aanvankelijk nog nauwelijks merkbaar, maar gemiddeld tussen het 60ste en 65ste levensjaar begint de veroudering toch duidelijk voelbaar te worden. Dat was vroeger zo en is nog steeds zo, al is de levensverwachting in als goed ervaaren gezondheid over de laatste 20 jaar iets toegenomen.<sup>3</sup> Dat betekent dus, dat de toegenomen levensduur vooral extra jaren oplevert die in minder goede gezondheid worden doorgebracht –vooralsnog een contrast met het motto van de British Geriatrics Society: ‘not adding years to life, but adding life to years’.

Waarom verouderen we? Wij zijn zo vertrouwd met het onvermijdelijke feit dat voorwerpen en apparaten door het gebruik slijten en uiteindelijk kapot gaan, dat dit een vreemde vraag lijkt. Maar in de biologische wereld is veroudering weliswaar algemeen, maar niet universeel. Vrijwel alle dieren verouderen, maar er zijn ook organismen (bijvoorbeeld veel schimmels en meerjarige planten), die dat niet lijken te doen, omdat met het ouder worden de sterftekans niet toeneemt en de fertiliteit niet afneemt. Bovendien hebben we te maken met het feit dat in alle soorten de zogenaamde kiembaan – de afstammingslijn van cellen waaruit de mannelijke en vrouwelijke geslachtscellen worden gevormd – blijkbaar onsterfelijk is. Het is een wonderlijk idee dat de eicel en de zaadcel waaruit ieder van ons is gevormd, beide het product zijn van een ononderbroken keten van opeenvolgende celdelingen die vele honderden miljoenen jaren teruggaat, en waarin blijkbaar geen veroudering is opgetreden. Waarom veroudert en sterft ons soma (gevormd door de delen van ons lichaam die niet behoren tot de kiembaan) wel, in tegenstelling tot de kiembaan, terwijl somatische cellen en voortplantingscellen uit dezelfde materialen bestaan? Als het blijkbaar niet noodzakelijk is dat een levend systeem veroudert, dan moet verklaard worden waarom veroudering toch meestal optreedt.

## DE EVOLUTIONAIRE OORSPRONG VAN VEROUDERING

Er is wel gesuggereerd dat veroudering geëvolueerd is om overbevolking te helpen voorkomen.<sup>4</sup> Oude en in de loop van hun leven deels onherstelbaar beschadigd geraakte individuen leggen beslag op de beschikbare ruimte en het voedsel. Veroudering zou dan een aanpassing zijn om deze individuen (versneld) uit de populatie te verwijderen, daarmee de levenskansen van jonge en fitte individuen vergroten. Deze hypothese is waarschijnlijk onjuist. In de eerste plaats is in de meeste diersoorten de mortaliteit onder natuurlijke omstandigheden gewoonlijk zo hoog, dat individuen zelden lang genoeg leven om duidelijke kenmerken van veroudering te vertonen. In wilde muizenpopulaties bijvoorbeeld, sterft 90% van de dieren in het eerste levensjaar, hoofdzakelijk door kou en predatie. Doordat verouderde individuen zeldzaam zijn in een wilde populatie, kan de natuurlijke selectie maar weinig invloed hebben op veroudering. Bovendien is moeilijk in te zien dat een hypothetisch gen dat de veroudering zou versnellen kan worden gehandhaafd in een populatie, omdat individuen waarin dit gen door mutatie is uitgeschakeld een selectief voordeel hebben vanwege toegenomen kansen op voortplanting.

Als veroudering geen biologisch voordeel heeft ontstaat op het eerste gezicht een evolutionaire paradox. Evolutie werkt via natuurlijke selectie op verschillen in voortplantingssucces, dus naar verwachting zullen alleen kenmerken en eigenschappen evolueren die het reproductief succes bevorderen, en in die zin van voordeel zijn. Veroudering verlaagt het voortplantingssucces. Daarmee is een evolutionaire verklaring van een nadelig verschijnsel als veroudering dus problematisch. Een uitweg uit dit probleem volgt uit het inzicht dat de afwezigheid van veroudering niet gelijk staat met onsterfelijkheid. In een hypothetische soort waarin veroudering niet voorkomt, zal toch met het toenemen van de leeftijd de overleving afnemen door doodsoor-

zaken die van buitenaf komen. Als gevolg van extrinsieke mortaliteit (d.w.z. mortaliteit door niet-genetische oorzaken, zoals honger, kou, ongelukken, predatie) zullen er maar weinig individuen in een populatie een hoge leeftijd bereiken. Dat betekent dat met het voortschrijden van de leeftijd de natuurlijke selectie steeds minder effectief is. Als gevolg daarvan kunnen nadelige erfelijke mutaties die laat in het leven tot uiting komen langzamerhand ophopen in een populatie.<sup>5</sup> Dit geldt in versterkte mate voor genen die vroeg in het leven van voordeel zijn, maar laat in het leven juist nadelig uitwerken<sup>6</sup>. Een voorbeeld van een kenmerk dat op jonge leeftijd gunstig, maar op latere leeftijd juist ongunstig werkt, is testosteronproductie in mannen. In jonge mannen is het van groot belang in de voortplanting, terwijl het in oudere mannen bijdraagt aan sterfte als gevolg van prostaatkanker.

Een speciale uitwerking van dit laatste principe is de 'disposable soma' theorie,<sup>7</sup> ofwel de theorie van het wegwerp-lichaam. De theorie is zo genoemd vanwege de analogie met wegwerpartikelen, die geproduceerd worden met een beperkte investering in duurzaamheid omdat ze naar verwachting maar kortdurend gebruikt zullen worden. De kwestie is dan wat de optimale investering is in onderhoud van somatische delen van het organisme. We kennen processen die mutatieschade aan het DNA kunnen herstellen en beschadigde delen van het lichaam kunnen genezen of vervangen. Maar deze processen kosten energie, die maar in beperkte mate voorhanden is. De investering in deze herstelprocessen gaat verloren wanneer het individu sterft. Een te lage investering in lichaamsonderhoud is duidelijk ongewenst, omdat het individu dan te snel functioneel zal aftakelen. Maar een te hoge investering is ook suboptimaal, omdat er geen voordeel verbonden is aan het goed en gezond houden van het lichaam langer dan naar verwachting het individu zal weten te ontsnappen aan een extern veroorzaakte dood. Een te grote investering in lichaamsonderhoud zal dan ten koste gaan van energie die aangewend

kan worden voor groei en voortplanting. En uiteindelijk draait het in de evolutie om voortplantingssucces. Een genetische variant die meer investeert in somatisch onderhoud, maar daardoor minder nakomelingen krijgt, zal door de natuurlijke selectie worden weggeselecteerd. Een aardige ondersteuning van deze theorie wordt geleverd door een experiment met fruitvliegjes, uitgevoerd door Bas Zwaan, indertijd promovendus aan de universiteit van Groningen.<sup>8</sup> Hij selecteerde fruitvliegjes op een langere levensduur. Al na vier generaties verkreeg hij vliegjes die 30% langer bleven leven. Deze levensduurverlenging bleek genetisch bepaald te zijn. Een opmerkelijk resultaat, omdat er blijkbaar in de populatie die hij gebruikte genetische variatie voor levensduur aanwezig was. Waarom hadden dan de vliegen van de uitgangspopulatie een kortere levensduur dan genetisch haalbaar was? Het antwoord bleek uit het vervolg van het experiment, waarin Bas vond dat de fertiliteit van de geselecteerde vliegen duidelijk was afgenomen ten opzichte van die van de ongeselecteerde voorouders. Een langer leven gaat blijkbaar ten koste van het aantal nakomelingen, en zal dus naar verwachting onder natuurlijke omstandigheden niet evolueren, zoals de disposable soma theorie voorspelt. Een soort die onder natuurlijke omstandigheden te maken heeft met een hoge extern veroorzaakte mortaliteit kan beter niet te zwaar investeren in somatisch onderhoud, en in plaats daarvan meer in een snelle en overvloedige voortplanting. Een soort waarin de externe mortaliteit laag is kan profiteren van het omgekeerde.

#### EVOLUTIE VAN DE MENSELIJKE LEVENSDUUR

De maximale levensduur kan enorm verschillen van soort tot soort. De geregistreerde maximale levensduur van verschillende soorten dieren is globaal in overeenstemming met de bovengenoemde evolutionaire theorieën van veroudering. Inderdaad blijken dieren met een nogal ongewis

bestaan een lage maximale levensduur te hebben. De meeste insecten leven zelden langer dan een paar maanden, en muizen halen hooguit een paar jaar als ze worden opgekweekt in beschermde omstandigheden. Daarentegen kunnen sommige schildpadden wel enkele honderden jaren oud worden.

Mensen leven langer dan enig ander zoogdier, en zo'n 50% langer dan onze naaste evolutionaire verwanten, de mensapen<sup>9</sup>. Dit hangt waarschijnlijk vooral samen met de toename in hersengrootte. Dit heeft geleid tot toename in intelligentie en een groeiende neiging tot een sociale leefwijze in verband met verdediging en verzamelen van voedsel. Deze beide factoren zullen hebben geleid tot een betere controle over de leefomgeving zodat het leven minder risikant werd. De hierboven besproken evolutionaire verouderingstheorieën voorspellen dat een afname van externe risico's zal leiden tot selectie ten gunste van een langere levensduur, met name door het opkrikken van de cellulaire en moleculaire somatische onderhoudsmechanismen. Inderdaad is aangetoond dat menselijke cellen vergeleken met die van andere zoogdieren een grotere capaciteit hebben voor herstel van DNA-schade<sup>10</sup> en resistenter zijn tegen reactieve zuurstofverbindingen.<sup>11</sup> Het record voor de langste goed gedocumenteerde levensduur in onze soort is in het bezit van Jeanne Calment, die in het zuidfranse Arles leefde en in 1997 overleed op de leeftijd van 122 jaar en 164 dagen. Zij claimde op 13 jarige leeftijd Vincent van Gogh te hebben ontmoet, die toentertijd in Arles woonde. Haar uitzonderlijk lange leven is haar stadgenoot de advocaat François Raffray duur komen te staan. In 1965 sloot hij met mevrouw Calment, die na het overlijden in 1963 van haar enige kleinzoon geen erfgenamen meer had, een contract waarbij hij haar woning kocht middels een jaarlijkse betaling van 10% van de waarde van het huis, zolang als mevrouw Calment zou leven. Na haar overlijden zou het huis dan ter beschikking komen van de heer Raffray. Een goede deal, zo zal hij gedacht hebben, aangezien Jeanne Calment

toen al 90 jaar oud was, en hijzelf 47. Maar na 30 jaar haar pensioen op deze wijze te hebben aangevuld, was het in 1995 Francois Raffray die als eerste overleed, op 77 jarige leeftijd. De oudste Nederlandse inwoner was Hendrikje van Andel-Schipper uit Hoogeveen, die in 2005 op 115-jarige leeftijd overleed.

#### DE EVOLUTIE VAN DE MENOPAUZE

De menopauze in vrouwen vindt overal ter wereld zo rond de leeftijd van 45-50 plaats.<sup>12</sup> De onmiddellijke oorzaak blijkt te zijn het opraken van de eicellen, waardoor hormonale veranderingen worden geïnduceerd. Men denkt dat menopauze een uniek menselijk verschijnsel is. Alle zoogdieren, en veel andere diersoorten, vertonen een afname in vruchtbaarheid met de leeftijd, maar dat is een geleidelijk verlopend proces, en niet een compleet stopzetten van de reproductieve functie. De fertiliteit van mannen neemt ook af met de leeftijd, maar komt niet abrupt tot een einde.

Menopauze vormt een evolutionaire puzzel. Hoe te verklaren, dat een vrouw stopt met voortplanting op een leeftijd, waarop de impact van veroudering op de meeste somatische functies nog maar gering is? De toepassingen van kunstmatige reproductietechnieken zoals IVF hebben aangetoond dat vrouwen ook na de menopauze nog kinderen kunnen krijgen zonder ernstige complicaties. Uitputting van de voorraad eicellen induceert de menopauze, maar dat roept de vraag op, waarom de natuurlijke selectie niet geleid heeft tot een grotere voorraad eicellen. Eicellen worden vroeg in de embryonale ontwikkeling al gevormd, maar het is niet waarschijnlijk dat die niet langer kunnen blijven leven, ook al suggereert de toename in chromosomale afwijkingen in kinderen van oudere moeders wel dat er enige achteruitgang in kwaliteit is. Vrouwtjes van olifanten en walvissen blijven vruchtbaar op hogere leeftijden dan die van de menselijke menopauze.

Waarschijnlijk zijn twee factoren belangrijk in een verklaring van de menopauze.<sup>13</sup> Vergeleken met de evolutionaire voorgangers is bij de mens sprake van een sterk toegenomen hersenvolume bij geboorte. Daar komt bij dat de overgang naar het rechtop lopen op twee benen de omvang van het geboortekanaal door het bekken beperkt, zodat de baring ongewoon moeilijk is in onze soort en complicaties bij de geboorte al snel levensbedreigend waren (en in veel landen nog steeds zijn) voor de moeder. Vermoedelijk zouden de risico's nog flink toenemen wanneer verouderende vrouwen zouden kunnen doorgaan met kinderen krijgen. Een tweede belangrijke factor is dat kinderen nog een lange tijd zeer afhankelijk van ouderzorg (wat traditioneel neerkwam op moederlijke zorg) zijn, veel langer dan het geval is bij andere dieren. In de omstandigheden waaronder onze verre voorouders hebben geleefd is de overleving van kleine kinderen twijfelachtig in geval de moeder sterft. Deze factoren maken het waarschijnlijk dat de voortplanting beperkt blijft tot leeftijden waarop dat nog betrekkelijk veilig kan plaatsvinden, zodat de moeder een goede kans heeft om te overleven en haar kinderen met succes kan grootbrengen. Een bijkomend voordeel van de menopauze kan zijn dat vrouwen na de menopauze kunnen bijdragen aan het succesvol grootbrengen van hun kleinkinderen, daarbij indirect ook het evolutionair succes van hun eigen genen bevorderend. Een studie van Finse en Canadese bevolkingsgegevens suggereert inderdaad dat er sprake is van een 'oma-effect'.<sup>14</sup> In gezinnen waarin oma mee hielp werden meer kinderen geboren en hadden die kinderen een betere overlevingskans.

#### DIVERSITEIT IN DOODSOORZAKEN

Oude mensen kunnen overlijden als gevolg van een grote diversiteit aan oorzaken, en hoge leeftijd is gewoonlijk geassocieerd met pathologische veranderingen in vele weef-

sels en organen. De ontwikkeling van min of meer synchroon verlopende verouderingsverschijnselen over de hele lichamelijke en mentale breedte wordt soms gezien als evidentie voor het bestaan van een centrale ‘klok’ die het verouderingsproces reguleert. Dit idee wordt echter niet ondersteund door de evolutionaire argumenten die wijzen op een geleidelijk verzwakken en uiteindelijk verdwijnen van genetische controle over de latere levensfasen. De synchroniciteit in de veroudering wordt beter verklaard door het feit dat – uitgaande van selectie tegen het optreden van veroudering onder natuurlijke omstandigheden – ieder orgaan dat gemiddeld het eerder begeeft dan de andere organen, onderhevig is aan selectie voor langere duurzaamheid. Omgekeerd zal een orgaan dat gemiddeld langer goed blijft dan de meeste andere, ‘te duur’ zijn qua investering, en onderworpen zijn aan selectie voor een lagere (en dus goedkopere) duurzaamheid. Op deze manier zal natuurlijke selectie de snelheid van veroudering over de hele linie synchroniseren. Dit argument leidt tot de voorspelling dat – met een zekere variatiebreedte – de levensduur zal lijken op die van een gloeilamp: een zekere tijd constant licht afgeven (leven zonder functionele beperkingen), gevolgd door een paar flikkeringen (een korte periode van functieverlies), en daarna kapot (dood). De werkelijkheid is bij mensen geheel anders, maar men moet daarbij bedenken, dat (in de hoogontwikkelde landen tenminste) menselijke populaties niet meer in natuurlijke omstandigheden leven, vergelijkbaar met de condities waarin onze voorouders zeer vele generaties zijn geëvolueerd.

#### INTERACTIES TUSSEN ‘NATUUR’ EN ‘CULTUUR’

Onze snelle culturele en sociale evolutie heeft geleid tot een sterk toegenomen levensverwachting, zoals in de inleiding van dit hoofdstuk is beschreven. Daardoor bereiken we een

leeftijd waarop onze organen niet ontworpen zijn om nog goed te kunnen functioneren en worden we geconfronteerd met geleidelijk lichamelijk verval en functieverlies. Onze cultuur is dus mede oorzaak van het aan het licht treden van verouderingsverschijnselen, in ieder geval van de verlenging van de levensfase waarin we te kampen hebben met veroudering. Dit is een mooi voorbeeld van hoe 'natuur' (onze biologische aanleg) en 'cultuur' (hoe wij zelf ingrijpen in onze leefomgeving en ons lichaam) elkaar wederzijds beïnvloeden. Enerzijds komt veroudering sterker tot uiting doordat we erin geslaagd zijn om onze gemiddelde levensduur te verlengen als gevolg van betere voedselbeschikbaarheid en medische zorg, anderzijds proberen we met diezelfde medische mogelijkheden om de ontstane verouderingsproblemen te verzachten of verder uit te stellen. Uiteraard hangen hier talloze vraagstukken van algemeen maatschappelijke, economische en ethische aard mee samen. Leidt het hier beschreven proces tot een steeds langer durende laatste levensfase die gekenmerkt wordt door lichamelijk en mentaal verval? Hoe moeten we dit beoordelen vanuit het oogpunt van welzijn? Kan de maatschappij de financiële middelen opbrengen om een steeds groter vergrijzend deel van de bevolking goede en humane zorg te bieden? In dit hoofdstuk, dat zich richt op de biologische aspecten van veroudering, wordt op deze belangrijke vragen niet verder ingegaan, maar verschillende ervan komen elders in deze bundel aan de orde.

## CONCLUSIES

De evolutionaire verklaring van veroudering bij de mens suggereert dat het onwaarschijnlijk is dat er genen bestaan die als functie hebben om veroudering te bevorderen. Dus veroudering is niet genetisch geprogrammeerd, maar ontstaat doordat in de loop van het leven geleidelijk ongerepareerde somatische schade accumuleert. Deze schade kan

heel divers zijn, omdat zeer veel genen betrokken zijn bij de regulatie van cellulaire herstelmechanismen, en al deze genen getroffen kunnen worden door mutaties. Ook kunnen er genen in het menselijk genoom voorkomen met een puur nadelig effect dat pas laat in het leven tot uiting komt, en die ontsnapt zijn aan de natuurlijke selectie, evenals genen die geselecteerd zijn omdat hun gunstige effect op jonge leeftijd zwaarder weegt dan hun nadelige effect op oudere leeftijd.

Veroudering wordt dus veroorzaakt door biologische processen, maar daarnaast spelen culturele processen een belangrijke rol. Verbeterde voedselzekerheid en medische zorg zijn verantwoordelijk voor het verlengen van de gemiddelde levensduur en zo mede oorzaak van een langer durende laatste levensfase waarin veroudering problemen veroorzaakt. Anderzijds zijn het ook culturele (medische) ontwikkelingen die gericht zijn op het verzachten en uitstellen van veroudering.

#### NOTEN

- 1 M.J.J.C. Poos, 'Wat is in Nederland de levensverwachting?' in: *Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid*, Bilthoven 2008, RIVM, <http://www.nationaalkompas.nl>.
- 2 A. Verweij en J. de Beer, 'Wat zijn de belangrijkste verwachtingen voor de toekomst?' in: *Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid*, Bilthoven 2007, RIVM, <http://www.nationaalkompas.nl>.
- 3 R.J.M. Perenboom, 'De gezonde levensverwachting samengevat', in: *Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid*. Bilthoven 2005, RIVM, <http://www.nationaalkompas.nl>.
- 4 V.C. Wynne-Edwards, *Animal dispersion in relation to social behaviour*, Edinburgh 1962, Oliver & Boyd.
- 5 P.B. Medawar, *An Unsolved Problem of Biology*, London 1952, Lewis.

- 6 G.C. Williams, 'Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence', in: *Evolution*, 11 (1957), p. 398-411.
- 7 T.B.L. Kirkwood, 'Evolution of ageing', in: *Nature*, 270(1977), p. 301-304.
- 8 B.J. Zwaan, R. Bijlsma, R.F. Hoekstra, 'Direct selection on lifespan in *Drosophila melanogaster*', in: *Evolution*, 49 (1995), p. 649-659.
- 9 C.E. Finch, *Longevity, Senescence and the Genome*, Chicago 1990, Chicago Univ. Press.
- 10 K. Grube en A. Bürkle, 'Poly(A DP-ribose) polymerase activity in mononuclear leukocytes of 13 mammalian species correlates with species-specific life span', in: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89 (1992), p. 11759-11763
- 11 R.S. Sohal, B.H. Sohal, U.T. Brunk, 'Relationship between antioxidant defenses and longevity in different mammalian species', in: *Mech. Ageing Dev.*, 53 (1990), p. 217-227.
- 12 R.G. Gosden, *Biology of menopause. The causes and consequences of ovarian ageing*, London 1985, Academic Press.
- 13 D.P. Shanley en T.B.L. Kirkwood, 'Evolution of the human menopause', in: *BioEssays*, 23 (2001), p. 282-287.
- 14 M. Lahdenperä, V. Lummaa, S. Helle, M. Tremblay, A.F. Russell, 'Fitness benefits of prolonged post-reproductive lifespan in women', in: *Nature*, 428 (2004), p. 178-181.