

# Heilkraft des Hungerns

**Ständiges Fasten hält gesund und verlängert das Leben um bis zu 50 Prozent – das scheinen Experimente mit Spinnen, Fischen, Mäusen und Affen zu zeigen. Nun testen Forscher eine Pille, die den Effekt ohne Hungerkur simuliert. Lassen sich so die Krankheiten des Alters besiegen?**

**M**it hängenden Schultern, müden Augen und Schmerbauch hängt Owen in seinem Quartier. Nur wenn er eine Banane sieht, erhebt er sich schwerfällig und streckt seine zittrige Hand aus. Aber seine Hinfalligkeit ist verständlich: Owen ist ja schon 26 Jahre alt.

Nicht weniger betagt allerdings ist Canto im Käfig nebenan – aber viel besser im Strumpf: Das schlanke Tier putzt sein Fell und begrüßt Besucher mit gehörigem Tumult. Voller Elan schnappt es sich seine tägliche Portion Obst.

Owen und Canto sind Rhesusaffen und beide Teilnehmer eines einzigartigen Experiments. Es hat vor Jahren begonnen und liefert jetzt aufschlussreiche Antworten auf eine uralte Frage: Was muss man tun, um ein langes, gesundes Leben zu leben?

Um das herauszufinden, haben im Jahr 1989 Forscher des Wisconsin National Primate Research Center in Madison 30 damals zehnjährige Rhesusaffen in einen fensterlosen Raum gesperrt. 15 der Tiere durften fortan so viel futtern, wie sie wollten. Die 15 anderen mussten sich mit 30 Prozent weniger Kalorien begnügen. Für eine ausreichende Versorgung mit Mineralien und Vitaminen war in beiden Gruppen gesorgt.

Abgesehen davon, dass Owen und die anderen Schlemmer-Affen bald Bäuche ansetzten, zeigten sich jahrelang keine Abweichungen zwischen den Gruppen.

Doch nun erreichen die Tiere die durchschnittliche Lebenserwartung der Rhesusaffen – und auf einmal werden allerlei Unterschiede augenfällig: Die Affen, die tüchtig reinhauen durften, haben nicht nur 70 Prozent mehr Fett am Leib. Ihr Fell wird auch früher struppig, sie verlieren mehr Haare und haben ein faltigeres Gesicht.

Das sei jedoch noch nicht alles, erklärt der Wissenschaftler Richard Weindruch, der das Experiment leitet: „Wir beginnen jetzt, einen echten Überlebensvorteil der fastenden Tiere zu sehen.“ Nur 5 der 15 Hungerleider sind bisher gestorben: also genau ein Drittel. Von den 15 Vielfraßen indes hat es schon 8 dahingerafft und damit mehr als die Hälfte.

Fasten verlängert das Leben – das haben Forscher zuvor schon an Hefezellen, Spinnen, Fliegen, Fischen, Mäusen und Ratten gesehen. Sie nennen diese Diät „kalorische Restriktion“ und haben es auf eine grobe Formel gebracht: Wer 30 bis 50 Prozent weniger frisst, der lebt 30 bis 50 Prozent länger. Und wichtiger noch: Krankheiten wie Diabetes Typ 2, Krebs, Schlaganfall und Demenz treten unter fastenden Tieren viel seltener oder später auf – das Altern geschieht häufig bei bester Gesundheit.

Die kalorische Restriktion schaltet offenbar einen uralten Überlebensmechanismus an; betrof-

fene Organismen lassen es ruhiger angehen. Die Körpertemperatur von Rhesusaffen etwa sinkt um 0,5 Grad Celsius; die verbleibenden Kräfte werden darauf verwendet, Schäden in den Zellen zu reparieren.

Noch fehlen beim Menschen zwar Beweise für die Heilkraft des Hungerns. Jedoch deuten nicht nur die Affenversuche in Wisconsin darauf hin, auch



eine neue Untersuchung legt eine Wirkung der kalorischen Restriktion zumindest nahe. Wissenschaftler der Louisiana State University setzten 24 Menschen auf Diät: Sie durften nur 75 bis 88 Prozent der Kalorienmenge zu sich nehmen, die sie brauchen, um ihr Gewicht zu halten.

Nach sechs Monaten wurden die Hungerkünstler untersucht: Sie hatten günstigere Insulinwerte und weniger Schäden im Erbgut.

Eine andere Studie wiederum offenbarte, dass auch schädliche Blutfette vermindert werden. „Es erscheint mir deshalb sehr wahrscheinlich“, sagt Weindruch, „dass eine kalorische Restriktion Herz-Kreislauf-Erkrankungen vorbeugt.“

Weltweit schieben zwar bereits Tausende Menschen in der Hoffnung auf ein langes Leben Kohldampf, aber als Kur für die Massen taugt dieser freudlose Verzicht nicht. „Es würde im Grunde bedeuten: Man darf nur noch jeden zweiten Tag essen“, sagt Lenny Guarente, Alternsforscher vom Massachusetts Institute of Technology (MIT).

Doch jetzt glauben Guarente und andere Forscher einen Weg gefunden zu haben, wie sich die Vorteile des Fastens erlangen lassen, ohne dafür leiden zu müssen: Sie sind einer Pille auf der Spur, welche die Effekte der kalorischen Restriktion simuliert.

## LÄNGER FIT DURCH FASTEN

Die beiden Rhesusaffen Canto und Owen sind gleichaltrige Teilnehmer einer Langzeitstudie des Wisconsin National Primate Research Center im amerikanischen Madison. Dabei zeigte sich, dass die Gruppe um Canto mit um 30 Prozent reduzierter Kalorienzufuhr viel länger fit und agil blieb, außerdem deutet sich eine um 30 bis 50 Prozent längere Lebenserwartung an.

## Kalorienzähler

Die Zutaten fürs Dinner sind genau abgewogen und abgezählt:

24 Gramm Rucola und zwei in Knoblauch sautierte Miesmuscheln für jeden. Akribisch rechnen die Anhänger einer neuen Fastenlehre die Kalorien aus – mehr als 639 dürfen es an diesem Abend bei einer privaten New Yorker Dinnerparty nicht sein. In den USA ist eine neue Bewegung entstanden, die sich von extremer kalorischer Restriktion eine deutliche Erhöhung der Lebensspanne verspricht. Schätzungsweise rund 2000 Menschen praktizieren diese Form der lebenslangen Fulltime-Diät bereits, Tendenz steigend.

David Sinclair von der Harvard Medical School in Boston meint sie sogar schon gefunden zu haben. Der Molekularbiologe hat in den vergangenen Jahren eine Substanz namens Resveratrol an Fadenwürmer, Hefezellen, Fliegen und Mäuse verfüttert. „In jedem bisher getesteten Organismus hat sie das Leben verlängert.“

Auch scheine die Substanz generell die Gesundheit zu stärken, berichteten Sinclair und seine Kollegen in der Fachzeitschrift „Nature“. In der Studie setzten sie Labormäusen eine mörderische Diät vor: 60 Prozent der Kalorien stammten aus Fett. Nach einigen Monaten hatten die Mäuse eine Fettleber, Anzeichen von Diabetes Typ 2 und starben in größerer Zahl – sie hatten sich regelrecht zu Tode gefressen.

Anders erging es Tieren in einer Vergleichsgruppe: Diese Mäuse wurden genauso gemästet, bekamen aber mit dem Futter hohe Dosen an Resveratrol (jeden Tag 22 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht). Zwar wurden auch diese Tiere fett, ihre Blutzuckerwerte und ihre Leber jedoch blieben normal, und ihre Lebenserwartung war nicht beeinträchtigt – Völlerei ohne Reue.

Dass Resveratrol anscheinend auch das körperliche Leistungsvermögen erhöht, haben französische Forscher im Fachmagazin „Cell“ vermeldet. Eine normale Labormaus schafft auf einem Laufband ungefähr einen Kilometer, ehe sie erschöpft zusammenbricht. Doch Exemplare, die im Futter Resveratrol bekamen, rannten doppelt so weit. Überdies war ihre Herzfrequenz erniedrigt, und in ihren Muskelzellen hatten sie eine erhöhte Zahl von Mitochondrien, jenen Strukturen, die den Zellen Energie zur Verfügung stellen.

„Resveratrol lässt einen aussehen wie ein trainierter Athlet – nur dass man gar nicht trainiert hat“, sagt der federführende Forscher Johan Auwerx vom Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire im elsässischen Illkirch. Diese Veränderungen haben die Wissenschaftler allerdings mit extrem hohen Dosen erkaufte. Mit bis zu 400 Milligramm Resveratrol pro Kilogramm Körpergewicht wurden die Tiere jeden Tag gedopt.

Die Vorstellung, das Altwerden eines Organismus mit einer simplen Pille manipulieren zu können,

wurde bisher als Quacksalberei abgetan. Sollte sich nun doch der uralte Menschheitstraum von der ewigen Jugend erfüllen?

Tatsächlich scheint Resveratrol auf einen wichtigen Regelkreis zu wirken. Diese Substanz sei „das erste Beispiel für einen Wirkstoff, der offenbar den gesamten Alterungsprozess beeinflussen kann“, sagt Felipe Sierra vom National Institute on Aging im amerikanischen Bethesda.

Die Grundlage dafür wurde Anfang der neunziger Jahre in Guarentes Labor am MIT geschaffen. Dort studierten die Forscher Hefezellen, die besonders lange lebten: aufgrund einer genetischen Veränderung, wie sich herausstellte.

Der Australier Sinclair stieß 1995 zu Guarentes Forschungsgruppe und entdeckte alsbald, was dieses ominöse Gen macht: Es stellt ein Enzym her, welches das Erbgut schützt und auf diese Weise die Hefezellen länger leben lässt. Guarente wiederum erkannte, dass dieses Enzym direkt an den Stoffwechsel gekoppelt ist: In Zeiten von Nahrungsmangel schaltet der Organismus das Schutz-Enzym an – und lebt dadurch länger.

Lange hatten Forscher die kalorische Restriktion für einen rein passiven Prozess gehalten: Während einer Hungerszeit fahren Organismen ihren Umsatz herunter und produzieren weniger schädliche Abfallprodukte. Nun aber behaupteten Guarente und Sinclair, die kalorische Restriktion sei eine aktive Antwort auf die Umwelt, eine Stressreaktion: Ein bestimmtes Enzym wird angeschaltet, wenn es keine Nahrung gibt.

Das Enzym, auf den Namen Sirtuin getauft, findet sich nicht nur in Hefezellen, sondern auch in einer Vielzahl höherer Organismen – offenbar gehören die Sirtuine zur Grundausstattung des Lebens. Bei Säugetieren wurden sogar sieben verschiedene Sorten des Enzyms entdeckt. Sie werden nach einigen Stunden ohne Mahlzeit angeschaltet und aktivieren ihrerseits bestimmte Proteine: Eine noch wenig verstandene Kaskade von Aktionen erhöht daraufhin Widerstandskraft und Vitalität der Zelle.

Der nächste Schritt war damit klar: die Suche nach einem Wirkstoff, der die Sirtuine gezielt anschaltet. Vor einiger Zeit wurde Sinclair, der zwischenzeitlich vom MIT nach Harvard gewechselt war, fündig. Sein Team entdeckte 19 verschiedene pflanzliche Moleküle, welche das Sirtuin in Hefezellen aktivieren – unter ihnen auch Resveratrol, das in Erdnüssen, aber auch im Rotwein zu finden ist.

Dass diese pflanzlichen Moleküle allem Anschein nach die Lebenserwartung und das Wohlbefinden von Tieren beeinflussen, ist für Sinclair mehr als bloßer Zufall. Er vermutet, dass diese Substanzen auch in Pflanzen eine Stressreaktion auslösen: Bei zu viel Sonne etwa oder bei Pilzbefall stelle die Pflanze sie her, um die pflanzeigenen Sirtuine zu aktivieren.

Nach eigener Auskunft bekommt Sinclair jede Woche einen Job angeboten, und zwei hat er schon. Er ist nicht nur Harvard-Professor, sondern auch Mitgründer der Firma Sirtris Pharmaceuticals, die ein paar Kilometer nördlich von Sinclairs Labor liegt. 50 Mitarbeiter fahnden hier nach Substanzen, die noch besser sind als Resveratrol. Das Unterneh-

## Langsamer altern?

Das Enzym Sirtuin wird durch Kalorienmangel im Körper aktiviert.

Hungerstress

Sirtuin

Um das Enzym auch ohne Fasten zu aktivieren, sollen Stoffe wie etwa die Pflanzensubstanz Resveratrol verabreicht werden.

Gabe eines Wirkstoffs

Resveratrol-Modell

vermutete Wirkung von Sirtuin

- Vermeidung von Erbgutfehlern
- verbesserte Reparatur von Körperzellen
- Stärkung der Abwehrkraft
- höhere Vitalität von Körperzellen
- höhere Lebenserwartung als Langzeiteffekt

DR. TIM EVANS/SPL/AGENTUR FOCUS  
DEER SPIEGEL

men hat bereits 103 Millionen Dollar Startkapital gesammelt und zählt den Medizin-Nobelpreisträger Phillip Sharp zu seinen Beratern.

Zu Sinclairs Ehrgeiz passt es, dass er die Ergebnisse seiner eigenen Forschung nicht abwarten will. Schon heute nimmt er jeden Tag mehrere Resveratrol-Kapseln, die es als Nahrungsergänzungsmittel zu kaufen gibt. Amüsiert schaut er seinen Besucher an, während er eine der Pillen mit dem Kaffee schluckt: „Wenn ich in 100 Jahren noch hier bin“, sagt er, „werden wir wissen, dass es gewirkt hat.“

Den Pillenkonsum des Harvard-Biologen halten einige seiner Kollegen für wenig seriös. Mit Besorgnis haben sie verfolgt, wie rasant der Resveratrol-Umsatz seit Veröffentlichung der Forschungsergebnisse in „Nature“ in die Höhe geschneit ist. Wer die Substanz jeden Tag zu sich nehme, so warnen sie, riskiere womöglich bedrohliche Nebenwirkungen. Überdies sei eine Wirksamkeit beim Menschen noch gänzlich unbewiesen. „Die Präparate müssten doch erst einmal in klinischen Studien getestet werden“, urteilt Guarente, der sich einstweilen durch Sport jung hält.

Auch Christoph Westphal, Mediziner und Chef der von Sinclair mitgegründeten Firma Sirtris Pharmaceuticals, reagiert mit Unverständnis: „Alle unsere Daten deuten darauf hin, dass man mit herkömmlichen Resveratrol-Präparaten im menschlichen Körper keine wirksame Konzentration erreicht.“ Das Unternehmen hat deshalb eine verbesserte Resveratrol-Version entwickelt und beginnt jetzt klinische Studien mit insgesamt 290 Menschen, die unter Diabetes Typ 2 leiden. Überdies haben die Mitarbeiter eine Substanz entdeckt, die das Sirtuin-Enzym 1000-mal leichter aktiviert als herkömmliches Resveratrol. Sie soll in der ersten Jahreshälfte 2008 erstmals von menschlichen Probanden geschluckt werden.

Bei den geplanten Versuchen könnte allerdings auch herauskommen, dass die Firma aufs falsche Pferd gesetzt hat. Denn die Zusammenhänge des Alterns erscheinen verwickelter, je genauer die Forscher hinschauen. Die angebliche Zaubersubstanz Resveratrol ist, was manche Pharmakologen einen „dreckigen“ Wirkstoff nennen: Sie aktiviert nicht nur die Sirtuine, sondern zugleich eine große Zahl von Proteinen und biochemischen Regelkreisen. „Wir haben noch keine Ahnung, wie das komplette Bild aussieht“, sagt Gerontologe Weindruch, der in Madison die hungernden Rhesusaffen studiert.

Ohnehin bezweifeln viele Experten, dass man etwas so Vielschichtiges wie das Altern mit einem einzigen Wirkstoff zu beeinflussen vermag. Körperzellen verfügen über Mechanismen, mit denen sie die Wirkung einer Pille kompensieren können, gibt Donald Ingram vom National Institute on Aging zu bedenken. Zudem müssten vermutlich verschiedene Kreisläufe gleichzeitig durch unterschiedliche Substanzen beeinflusst werden.

Wem die Überlegungen der Pharmakologen abschreckend erscheinen, der mag im Rotwein Trost suchen – als Gesundbrunnen allerdings taugt der Rebsaft leider nicht. Ein Liter Rotwein enthält maximal 15 Milligramm der vermeintlichen Zaubersubstanz Resveratrol. Wer auf die in den Mäusen erfolgreiche Dosis kommen wollte, müsste jeden Tag mindestens 12 Flaschen leeren.



JEFF MILLER (S. 89); RICK FRIEDMAN (R.)

#### DER ANTI-AGING-PILLE AUF DER SPUR

David Sinclair, Professor an der Harvard Medical School in Boston, erforscht den Wirkstoff Resveratrol, der womöglich durch zu viel und zu fettes Essen beschleunigte Alterungsprozesse hemmt. Gibt es bald die Pille für die „ewige Jugend“?

**„Wir beginnen jetzt einen echten Überlebensvorteil der fastenden Tiere zu sehen.“**

JÖRG BLECH