

# Der Weg zur Unsterblichkeit

Unsterblichkeit ist heute noch ein sehr umstrittenes Thema. Allein der Begriff „Unsterblichkeit“, der eigentlich für das verwendet wird, dass etwa eine auf unbekannte Dauer gestreckte Lebenszeit meint, kann zur Diskussion führen. Durch einige bis heute veröffentlichte Bücher und viel Recherche, bin ich persönlich zum Schluss gekommen, dass wir in 15 Jahren erstmals das Altern im Labor werden umkehren können und in 25 bis 30 Jahren die ersten Menschen dadurch biologische Langlebigkeit erreichen werden. Wohlgemerkt ist diese Form noch eine biologische Form, die allerdings durch Nanoroboter unterstützt werden könnte. Schließlich werden wir zu dieser Zeit (in etwa 30 Jahren) ebenso Nanoroboter in unser Gehirn vordringen lassen, um es in seinem beinahe aktuellen Zustand beobachten und eventuell langsam digitalisieren zu können. So wird der Mensch in 50 Jahren schon erste Exemplare aufweisen, die rein digital existieren. Die meisten Daten beziehe ich hier aus den Büchern „Niemals alt!“ von Aubrey de Grey und Michael Rae, sowie „Menschheit 2.0“ von Ray Kurzweil, „Die Physik der Zukunft“ von Michio Kaku, zusammen mit anderen Werken Michio Kakus und der weltweiten Quelle des Internets.

Das Altern wird von vielen Menschen als ein existierendes Übel abgetan, das man akzeptieren muss und universell existiert. Man hört dabei die Argumente, dass der Tod etwas Natürliches sei, er mache den Menschen aus, da wir eine biologische Uhr besäßen, die unseren Tod vorsieht und wenn diese Uhr veränderte würde, wären wir nicht mehr menschlich. Oder die gleiche Begründung mit Krankheiten als nach der biologischen Uhr auftretend. Aber am Ende will der Mensch doch leben, weshalb ich diese Ausreden über die Natürlichkeit des Verfalls der Lebewesen keinesfalls akzeptiere. Der griechischen Mythologie entspringt die Geschichte von Eos, die ihren Geliebten Tithonus Unsterblichkeit geben wollte, Zeus darum bat, aber nicht daran dachte, ihm die ewige Jugend zu schenken. So wurde Tithonus alt und zerbrechlich, weshalb Eos ihn irgendwann in eine Zikade verwandelte. Diese Geschichte mag vor tausenden Jahren den Menschen Hoffnung gegeben haben, weil sie dachten, dass Unsterblichkeit doch nichts Gutes wäre und der Tod zum Leben dazugehört. Viele Menschen haben jedoch auch heute noch diese Sicht. Daher ist es vielleicht hilfreich einen Einblick zu geben, warum diese Sicht falsch ist. Auf der Erde sterben sekundlich etwa ein bis zwei Menschen. Auf zehn Menschen kommt dabei nur einer, der nicht am Alter stirbt. Bei fünfzigjährigen Menschen wird oft die Todesursache noch ergründet, bei neunzigjährigen wird jedoch oftmals allein das Alter als Todesursache bezeichnet. Die Todesursachen können allerdings die gleichen gewesen sein. Das Altern hat lediglich den Körper der beiden Menschen anfälliger für Krankheiten gemacht. Daraus kann man nun doch den Umkehrschluss ziehen, dass junge Menschen nicht so anfällig für Krankheiten sind und deshalb das Altern tötet, da es die Menschen schwächt! Durch die Zeit werden Zellen verschmutzt, zerstört, verlieren ihre Integrität oder mutieren. Es gibt demnach keine biologische Uhr, da das Genom von Mensch zu Menschen einfach ähnlich ist und nur deshalb meistens im gleichen Zeitrahmen seine Integrität verliert. Und auch Krankheiten treten nur deshalb gleichzeitig von Mensch zu Mensch auf, weil die Prozesse des Zerfalls etwa die gleichen sind und somit ein bestimmter Prozess eine bestimmte Krankheit begünstigen kann. Wieder ist es also auf die Gleichheit des Genoms zurückzuführen. Man sollte seine Meinung über das Altern schleunigst ändern, wenn man davon überzeugt ist, dass es etwas Gutes ist. Das Altern macht uns das Leben schwer und foltert uns mit zunehmender Seneszenz mehr und mehr. Es mag universell sein, doch das liegt nur daran, dass die Krankheiten universell sind. Dazu muss verstanden werden, dass Krankheiten uns töten, wenn es nicht ein Unfall oder Ähnliches tut. Somit ist jede Krankheit gewissermaßen universell, denn man wird sie auf jeden Fall bekommen, wenn man nicht zuvor durch etwas anderes verstirbt.

Es sei am Anfang schon gesagt, dass es weitere Herangehensweisen an das Altern gibt, die hier nicht aufgelistet werden. Beispielsweise ist es durch die sogenannte Kalorienrestriktion möglich, durch den Verzicht auf Nahrung bzw. Kalorien im Überfluss, also durch Ernährung unter den Möglichkeiten (10 bis 50 Prozent verminderte Energiezufuhr), sein Alter um möglicherweise 10 Jahre zu verlängern. Diese Methode kann durch eigenwillige Ernährungsreduktion, Medikamente, die eine reduzierte Ernährungsweise vortäuschen oder andere Dinge erzeugt werden, doch wir beschäftigen uns mit dem wahrhaften Stopp des Alterns, wobei diese Herangehensweise es nur kurzfristig aufhält. Dennoch soll diese Methode keineswegs nur negativ dargestellt werden, da sie tatsächlich heute noch die beste, für jeden durchführbare, Strategie zu längerem Leben ist und an vielen Tieren positive Ergebnisse (weniger Tumore, weniger Herzkrankheiten, geringere Diabetesrate, stärkeres Immunsystem) zeigte.

Um aber das *Aufhalten* des Alterns überhaupt erreichen zu können, muss man es erst einmal gründlich untersuchen und verstehen. Deshalb wird es im ersten Teil dieses kurzen Buchs um die Ursachen des Alterns gehen. Hierbei ist es hilfreich zu verstehen, dass Altern nicht mehr bedeutet, als Defekte in den Zellen oder zwischen den Zellen. Defekte auf mikroskopischer Ebene wirken auf uns damit also, als wären sie etwas Grundlegendes in der Natur. Man könnte es auch Verschmutzung nennen. Die zunehmende Verschmutzung des Körpers auf zellulärer Ebene wirkt auf makroskopischer Ebene wie Altern. Im Endeffekt ist es jedoch metaphorisch nur Staub, der sich in den Nischen unseres organischen Hauses ansammelt. Wenn unser Haus verschmutzt ist, denken wir auch nicht, dass das der Lauf der Dinge ist und man nichts dagegen unternehmen kann. Vielleicht würden wir die Wohnung nicht gerne säubern, doch wir könnten es und die Wohnung würde wieder besucherfreundlich sauber sein. Das Altern muss entmystifiziert werden, denn es ist definitiv nicht die Absicht unserer Zellen, uns altern und sterben zu lassen. Sie sind eben nicht perfekt und machen Fehler. Es

spricht jedoch bisher nichts dagegen, die Zellen langsam von Menschenhand zu perfektionieren und so das Altern zu stoppen. Es gibt allerdings Arbeiten, die mathematisch begründen, dass Alterung nicht ewig gestreckt werden kann, wie ein Artikel von Paul Nelson und Joanna Masel von 2017 berichtet.

Schauen wir uns also nach dieser gestreckten Rede, zur Überzeugung für meine Sicht der Dinge bezüglich des Alterns, die Ursachen der Alterung an, die ich aus dem Buch „Niemals alt!“ entnommen habe.

Demzufolge gibt es sieben separate Ursachen für die Seneszenz, in denen jedoch einige Ursachen zusammengefasst sind, die man eventuell auch in weitere Kategorien unterteilen könnte. Der erste Grund ist die fehlerhafte Arbeit von Mitochondrien, die Aubrey de Grey selbst untersuchte. Um die Ursache für das Altern hieraus abzuleiten, muss ich etwas ausholen und erklären, wie die Zelle Energie herstellt.

## Die Ursachen der menschlichen Seneszenz

### 1.

Die Energieproduktion der Zelle übernimmt die Zellatmung, die verschiedene chemische Reaktionen einsetzt, um für Zellen universell verwertbare Energie in ATP (Adenosintriphosphat) zu speichern. Auch wenn in der Schule gelehrt wird, dass die Mitochondrien die Energiekraftwerke der Zelle sind, so findet doch die erste Reaktion zur Energieproduktion im Zytoplasma der Zelle statt. Die sogenannte Glykolyse sorgt dafür, dass Glukose, also der Zucker der Zelle, mit ADP (Adenosindiphosphat) und Phosphat zu ATP und  $\text{NAD}^+$  zu NADH sowie  $\text{H}^+$  reagiert. Dadurch entsteht aus Glukose Pyruvat. Das Pyruvat gelangt nun erst in das Mitochondrium, wo der Citratzyklus oder Krebszyklus stattfindet. In diesem kommt es zu einigen Reaktionen, deren Resultate interessanter sind, als sie selbst. Das Pyruvat wird in Acetyl-CoA (Coenzym A) umgewandelt und wieder entsteht NADH+ $\text{H}^+$  und diesmal auch  $\text{CO}_2$  als Abfallprodukt. Einige weitere Reaktionen folgen, wodurch aus Oxalacetat und Acetyl-CoA Citrat entsteht, aus Citrat in der Aconitase cis-Aconitat und im gleichen Verfahren Isocitrat wird, das zu  $\alpha$ -Ketoglutarat unter Abgabe von NADH+ $\text{H}^+$  reagiert, welches Succinyl-CoA formt, welches wiederum Succinat wird. Succinat wird zu Fumarat, Fumarat zu Malat und schließlich ergibt Malat wieder Oxalacetat, sodass der Zyklus von vorn beginnen kann. Ich habe es nicht erwähnt, doch die meisten der Reaktionen dieses Zyklus geben NADH+ $\text{H}^+$  ab und insgesamt wird auch ein wenig ATP (also Energie) durch den Zyklus gewonnen. Es könnte aufgefallen sein, dass NADH und  $\text{H}^+$  ziemlich häufig entstanden sind. Wäre nun hierfür kein Zyklus vorhanden, würde sich die Zelle relativ schnell damit ansammeln. Die Aufgabe von NADH, ist der Transport von Elektronen. In der oxidativen Phosphorylierung gibt das NADH seine Elektronen ab und wird wieder zum  $\text{NAD}^+$ , dass von Glykolyse und Citratzyklus genutzt wird. Bei der Phosphorylierung wird nun sehr viel ATP und damit Energie umgesetzt, weshalb die Mitochondrien zurecht Kraftwerke genannt werden, neben denen die Glykolyse kaum Bedeutung findet.

Nach dieser flachen und komprimierten Beschreibung der Energiegewinnung der Zelle soll es nun etwas spannender werden. Denn nun nähren wir uns den Symptomen der Mitochondrien, die das Altern im Endeffekt vorantreiben.

Die oxidative Phosphorylierung ist nämlich nicht immer zuverlässig. Bei ihr werden Elektronen von Molekül zu Molekül weitergereicht, doch manchmal geht ein Elektron dem Apparat durch die Lappen. Ein solches Elektron wird ziemlich schnell von seiner Umgebung absorbiert, was meistens Sauerstoff tut. Sauerstoff wird durch dieses Elektron jedoch zum Radikal, einem Molekül in höchst reaktivem Zustand. Radikale lösen oftmals Kettenreaktionen aus. Allerdings können Antioxidantien die Radikale aufhalten. Da freie Radikale so reaktiv sind, reagieren sie mit ihren nächsten Nachbarn, in diesem Fall die Mitochondrien. Oft wird durch Radikale die Zellmembran der Mitochondrien angegriffen, wodurch Verformungen auftreten, die von Lysosomen, den Müllbeseitigungsanlagen der Zelle, erkannt werden und zerstört werden. Deshalb sind die meisten Mitochondrien in unseren Zellen nur wenige Wochen alt. Die Zellen sind in diesem Punkt schlau und erkennen die Gefahr, die von verformten Mitochondrien ausgeht. Denn es besteht ebenso die Gefahr, dass innerhalb der Mitochondrien Radikale auf die DNS treffen. Mitochondrien besitzen als einzige Zellkompartimente DNS, die leicht beschädigt werden kann. Das Verblüffende ist nun jedoch, dass mutierte Zellen trotz dieses Schutzmechanismus überleben. Es hat sich sogar herausgestellt, dass Zellen mit mitochondrial mutierter DNS die gesamte Zelle übernehmen und alle gesunden Mitochondrien verdrängen. Deshalb musste eine Theorie gefunden werden, die diese Forschung begründet. Plausibel erklärt, fasst Aubrey de Grey dieses Phänomen wie folgt zusammen. Wird ein Mitochondrium von Lysosomen in der Zelle zerstört, teilen sich alle weiteren Mitochondrien, um die Energieproduktion wieder zu erhöhen. Mitochondrien werden allerdings nur durch Makel in ihrer Zellmembran erkannt. Das bedeutet, dass Mitochondrien, die durch genetische Fehler lahmgelegt sind, nicht mehr von den Lysosomen vernichtet würden, da sie keine Radikale mehr produzierten, um erkannt zu werden. In diesem Fall würden alle gesunden Mitochondrien nach und nach von den Lysosomen zerstört, während mutierte Lysosomen sich immer weiter teilten und unbemerkt blieben, bis sie die Zelle ausfüllten und keine funktionierenden Mitochondrien verblieben wären. Eine Überraschung für die Forscher war dennoch, dass die Zellen Energie produzierten, auch wenn ihre Mitochondrien lahmgelegt waren. Nun müssen wir uns erinnern, dass jeder Prozess in den Mitochondrien und zudem die Glykolyse  $\text{NAD}^+$  benötigt. Sie alle stellen aber NADH

her und da die Phosphorylierung nicht mehr stattfindet, wird kein  $\text{NAD}^+$  zurückgewonnen. So müsste das System schließlich zum Stillstand kommen und die Zelle sich mit  $\text{NADH}$  ansammeln. Das tat sie nicht und es war nötig, dies zu erklären. Glücklicherweise war eine Lösung schon entdeckt worden. Das Plasma-Membran-Redox-System (PMRS) konnte an der Zellmembran aus  $\text{NADH}$  wieder  $\text{NAD}^+$  gewinnen, wobei die Elektronen aus der Zelle geschleust wurden. So könnte die Zelle sich erhalten und zumindest wenig Energie herstellen. Die dunkle Seite dieses Systems war die gleiche, wie die fehlerhafte Phosphorylierung. Manchmal wurden Elektronen irgendwo in den interzellulären Raum katapultiert, wo Sauerstoff durch sie zu einem Radikal, dem Superoxid, wurde. Dieses Radikal wäre wieder durch Antioxidantien aufzuhalten, doch es wurde herausgefunden, dass LDL, ein im gesamten Körper verteilter Stoff, der Cholesterin transportiert, das Radikal aufnehmen könnte und egal, ob mit oder ohne Antioxidantien, nicht aufhalten könnte. Das LDL würde nun durch den Organismus reisen und Schaden an Zellen auslösen. Cholesterin benötigen Zellen für ihre Membranen, weshalb durch diese mutierten LDL-Proteine Zellmembranen geschädigt werden könnten. So hätten die fehlerhaften Mitochondrien einiger weniger Zellen (1% aller Zellen), die Alterung im ganzen Organismus vorangetrieben. Nach Aubrey könnte der dadurch ausgelöste oxidative Stress ein Hauptsymptom der Alterung sein. Er geht so weit und behauptet, dass wir allein durch die Beseitigung dieser Alterungsursache 50% länger leben könnten. Addiert man die Beseitigung aller anderen Ursachen, so steigt wahrscheinlich die Lebenserwartung mit jeder Behebung exponentiell. Robert Freitas, der auf die Nanomedizin setzt, wenn es um die Heilung von Krebs, die Verbesserung unseres Körpers und Unsterblichkeit geht, meint selbst, dass mit der Vermeidung von 50% biologischer Gesundheitsprobleme unsere Lebenserwartung bei 150 Jahren läge, was durch das Beheben der mitochondrialen Fehler erreicht werden könnte. Mit einem Prozentsatz von 90, so seine Argumentation, könnte der Mensch es auf über 500 Jahre bringen und bei Vermeidung von 99% der gängigsten Gesundheitsprobleme, die sich unter anderem durch das Altern ergeben, über 1000 Jahre. Ich werde meine Sicht auf diese Hypothese noch präziser darlegen, doch um es kurz einzuwerfen, möchte ich mitteilen, dass diese Theorie, so schön sie auch sein mag, mich nicht überzeugt, weil trotz allem das biologische System angreifbar bleibt und in 1000 Jahren die Wahrscheinlichkeit gleichwohl hoch ist, dass es zu Fehlern in einigen Zellen kommt. Stattdessen sehe ich die biologische Resistenz gegen das Altern als einen vorübergehenden Trend an, der es uns erlaubt, bis in die Zeit zu leben, in der wir die wahre Unsterblichkeit erlangen können. Und Überraschung. Diese Zeit ist kaum noch ein Jahrhundert von uns entfernt.

## 2.

Kommen wir im Folgenden jedoch zunächst einmal zur zweiten Ursache des Alterns, die wieder von dem Umstand der Zellen herrührt, nicht perfekt zu sein. In diesem Fall geht es um die Lysosomen, die schon in der Theorie zu mitochondrialen freien Radikalen als Grund des Alterns angesprochen wurden und damit am gesamten Prozess nicht unbeteiligt sind. Tatsächlich spielen sie eine noch größere Rolle im Alterungsprozess.

Lysosomen sind kleine Vesikel, also von einer Biomembran umgeben, und im Inneren mit saurem pH-Wert versehen, der durch das stetige Einsaugen von Protonen entsteht (welches von der vesikulären ATPase beim Verbrauch von ATP hervorgerufen wird). Ihre Aufgabe in den Zellen ist das Rezyklieren (Recycling) von verschiedensten Materialien, die entweder zellfremd, aber auch zelleigen sein können. In dem von uns betrachteten Fall ist allerdings gar nicht so wichtig, ob es nun zelleigenes oder zellfremdes Material ist, welches die Lysosomen verwerten. Stattdessen müssen wir an dieser Stelle nur wissen, dass Lysosomen beispielsweise Enzyme oder Signalmoleküle aufnehmen und in ihre Bestandteile zerlegen, um der Zelle wiederverwertbare Produkte zu liefern. Das Aufspalten geschieht im Inneren der Lysosomen durch große Mengen an, wie Brechstangen funktionierenden Enzymen, von denen die meisten Hydrolasen sind. Hydrolasen können mithilfe von Wasser bestimmte Substrate aufnehmen, was nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip geregelt ist, und sie in ihrem aktiven Zentrum zerreißen, indem sie selbst ihre Form verdrehen, bis ihr Substrat gespalten wurde. Für diesen Prozess ist der Säuregehalt in den Lysosomen von entscheidender Bedeutung. Würde in ihnen eine Neutralisation stattfinden, würde dies soweit führen, dass überhaupt keine Substrate mehr in das Lysosom gelangen können.

Neben der Betrachtung des Alterns existieren auch genetische Defekte, die verhindern, dass lysosomale Enzyme in Zellen produziert werden. Die Enzyme der Lysosomen sind offenkundig in der DNS des Zellkerns dekodiert. Falls eine bestimmte Hydrolase jedoch nicht dekodiert ist oder so produziert wird, dass sie nicht richtig funktioniert, kann es zu Anhäufungen von Müll in den Lysosomen kommen, die zu verschiedensten Krankheitssymptomen führen. Meist betrifft eine solche Mutation nur bestimmte Organe und verursacht dort schwere Schäden. Der Müll, der sich in den Lysosomen ansammelt, lässt diese aufquellen und verdünnt gleichzeitig die Säure-, sowie Enzymkonzentration, was zu noch langsamerem Abbau anderer Substrate führt. Schließlich kann das Lysosom nicht weiter aufquellen und platzt, wobei die Säure und andere Bestandteile, die womöglich für den Rest der Zelle schädlich sind, freigesetzt werden. Im Alter erfährt uns dieser Vorgang ebenso durch Stoffe, die die Lysosomen allgemein nicht abbauen können. Solche Stoffe werden unter dem Sammelbegriff Lipofuszin zusammengefasst und umfassen Membranfette und -proteine, Eisen, Kupfer und andere durch Radikale oder Glykation deformierte Moleküle. Lipofuszin ist auch bekannt als Alterspigmente und lässt sich unter bestimmten Lichtwellenlängen mit rötlichem Ton sichtbar machen. Es ist allgemein bekannt, dass Lipofuszin im Alter zunimmt und verschiedene Tierarten in den gleichen relativen Phasen ihres Lebens etwa gleichviele Pigmente aufweisen, auch wenn ihr Alter sich voneinander unterscheidet. Es scheint also einen Zusammenhang zwischen Lipofuszin und der Seneszenz zu geben. Nun muss lediglich der Zusammenhang eruiert werden. Bei Hautzellen ließ sich solcher recht schwer erkennen, da sie durch ihre stetige Mitose den Müll zwischen sich aufteilen konnten, sodass die Konzentration mit jeder Teilung verringert wurde und diese Konzentration in einem Lebenszyklus nicht eingeholt wurde. Diese Bemerkung lässt darauf schließen, dass man sich also keine Hautzellen, sondern am besten Zellen anschauen sollte, die sich nicht stetig vermehren. Zu solchen gehören auch Herz- und Nervenzellen. Ulf Brunk und Alex Terman wiesen an Herzzellen nach, dass freie Radikale die Lipofuszinbildung steigerten. Außerdem zeigten sie viele weitere wichtige Grundlagen auf,

unter anderem, dass Lipofuszin sogar in großen Mengen die Lysosomen selbst bei einfachen Aufgaben behindert und zum Zelltod führen kann, wenn die Lysosomen platzen.

Nun müssen wir kurz betrachten, wie die Wissenschaft zur Arteriosklerose steht. Die Arteriosklerose führt zu Herz-Kreislauf-Problemen und ist in den westlichen Industrienationen die häufigste Todesursache. Beinahe 50 Prozent aller Menschen in diesen Nationen sterben daran. Umso wichtiger ist die Bekämpfung der Krankheit im Kampf gegen das Altern. Die Forschung zur Arteriosklerose hat schon seit vielen Jahren erkannt, dass ein Hauptgrund für die Erkrankung in Fehlfunktionen der Lysosomen liegt. Nun liegt es doch nahe, dass man Lipofuszin als Auslöser in Betracht zieht, wenn man doch bislang vergebens nach dem Zusammenhang zwischen Alterung und Lipofuszin-Zunahme gesucht hat. Wie Aubrey de Grey darstellt, fiel jedoch keine solche Annahme, weil die Forscher zu sehr auf ihre Spezialgebiete fokussiert waren und es daher übersahen. Bei der Krankheit werden Arterienwände verstopft. Die Ursache dessen liegt abundant in den LDL-Proteinen. Solche neigen dazu in den Röhren hängen-zubleiben, woraufhin das Immunsystem Makrophagen, die zu den weißen Blutkörperchen gehören, sendet. LDL bleibt gerade deswegen manchmal hängen, weil es durch Radikale oder Blutzucker verklebt und bei dem eigentlichen Eindringen in die Gefäßwand durch sich selbst aufgehalten wird. Die Makrophagen sind normalerweise vor Ort, um die Ablagerungen an den Gefäßwänden zu beseitigen. Wenn allerdings im Blut weitere Schadstoffe (wie giftiges Cholesterin, Schadstoffe aus Zigaretten oder überschüssiges Körperfett) vorkommen, die von den Makrophagen attackiert werden, kann es dazu kommen, dass die Makrophagen sehr lange arbeiten und gerade ihre Lysosomen sehr lange und hart arbeiten müssen. Tatsächlich kann es auf diese Weise dazu kommen, dass die Makrophagen sich mit den Schadstoffen so weit überfressen, dass sie zu Schaumzellen werden, die nun tot im Blut schwimmen und bei relativ großen Mengen erst Fettstreifen und schließlich arteriosklerotische Plaques bilden. Dieser Fall ist dem von genetisch bedingten Fehlern in den Lysosomen sehr ähnlich. Durch zu viel unverwertbares Material überfrisst sich die Zelle und die Lysosomen quellen auf, bis sie platzen und die Zelle töten. Berstet der arteriosklerotische Plaque, der durch die Schaumzellen entstanden ist, geraten kleine Klumpen in die Blutgefäße und setzen sich in engen Adern fest, was oft in Herz oder Gehirn stattfindet und zum Tod durch den Blutstau führt.

Das hier angeführte Beispiel ist ein perfektes Exemplar, das die Schädlichkeit von Lysosomen widerspiegelt. Es zeigt nicht ganz klar, dass Lysosomen für das Altern verantwortlich sind, doch es präsentiert ihre *tödliche* Wirkung, die in diesem Fall sogar über 43% aller Todesfälle in Deutschland ausmacht. Es gibt weitere Beispiele, die ich nicht ausführen, sondern nur erwähnen möchte. So ist die Unzulänglichkeit der Lysosomen wahrscheinlich für einige neurodegenerative Erkrankungen, wie Alzheimer, Parkinson oder Huntingtons Krankheit mitverantwortlich. Auch die Makuladegeneration, die zur Blindheit führen kann, ist ebenfalls der Ansammlung intrazellulären Mülls zu verdanken. Wie solche Krankheiten behandelt werden können, liegt eigentlich schon beinahe offen, da sie alle von den unfähigen Lysosomen ausgelöst werden. Wie die Behandlung genau aussehen könnte, besprechen wir später. Zuvor muss klar sein, wie Viren den Körper befallen und was die weiteren Gründe für die Alterung sind.

### 3.

Ein nächster Grund, der unserer Alterung zugrunde liegt ist der Zellkern. In ihm werden verschiedene Ursachen zusammengebracht, die womöglich zur Alterung der Zellen führen. De Grey sieht jedoch diesen Zusammenhang an manchen Stellen nicht und begründet fundiert, warum. Seine Argumentation bezieht sich auf Mutationen. Es wurden nun schon Mutationen in den Mitochondrien angesprochen. Diese führen durch ihre Folgeaktionen zur Alterung. Im Zellkern jedoch ist es nicht so klar, dass Mutationen das Altern mitverursachen, auch wenn die Anzahl der Mutationen mit dem Alter zunimmt. Eine überzeugende Zitation führt Aubrey vom Team um Jan Vijg am Buck Institute for Age Research an. In ihrer Arbeit wird zum Erstaunen vieler Wissenschaftler gezeigt, dass viel zu wenig Punktmutationen mit der Zunahme des Alters auftreten, um Einfluss auf es im gesamten Organismus nehmen zu können. Im Gehirn erhöht sich die Anzahl an Mutationen zwischen frühem und spätem Erwachsenenalter gar nicht und in allen Geweben nur um 200 bis 300 Prozent, was bei einer niedrigen Anfangszahl natürlich ziemlich wenig ist, auch wenn die Zahlen groß wirken.

Man muss jedoch einsehen, dass es trotzdem Mutationen gibt, die auch bei solch kleinen Gesamtzahlen einen Organismus im Ganzen angreifen können. Eine Beispiel ist Krebs. Auch wenn also im Allgemeinen Mutationen nicht viel im Gesamtorganismus ausrichten, sondern meistens missinterpretierte Falsch-Anpassungen an die Umwelt sind und nur wenigen Zellen schaden, vermehrt sich Krebs unaufhaltsam und hat keinen Ausschalter, wie die meisten Zellen in unserem Körper. Krebs ist demnach unsterblich und verbreitet sich unbeugsam. Dies liegt daran, dass er die Ausschalter der Zellen ausschaltet. Ich möchte mir wegen der Bedeutung dieses Themas etwas Zeit nehmen, um es zu beschreiben.

Es ist allgemein bekannt, dass der Zellkern einer Zelle Chromosomen enthält, die eine x-förmige Struktur aufweisen. Ein zu beobachtendes Phänomen der Chromosomen ist ihre Verkürzung bei jeder Zellteilung. Dieser Prozess wurde als ein weiterer Grund für die Alterung identifiziert und daher genauer untersucht. Chromosomen sind im Grunde nichts weiter, als sehr lange DNS-Ketten. Die Enden der Chromosomen, so fand man heraus, bestehen immer aus denselben DNS Sequenzen und umschlossen etwa 2000 bis 15.000 Basenpaare. Bei Menschen wiederholt sich am Ende immer wieder die Basensequenz TTAGGG, wobei T für Thymin, A für Adenin und G für Guanin steht. Man nannte dieses Ende Telomer. In ihrer Vorstellung könnten sie bei Telomeren an die Enden ihrer Schnürsenkel, die entweder mit Nadeln oder Pinken zusammengehalten werden, denken. Folgend besitzt jedes Chromosom vier Telomere, jeweils an den Enden der Einzelchromatiden. Der Alterungsprozess findet nun bei der Replikation der Zellen statt. Die Funktion der Telomere ist nämlich die Stabilisierung der Chromosomen, wie bei den Schnürsenkeln. Je länger die Telomere sind, desto stabiler ist auch das Chromosom. Da bei jeder Replikation die Telomere verkürzt werden, werden die Chromosomen stetig instabiler und müssen irgendwann den Teilungsprozess einstellen, damit die Chromosomen nicht zu instabil werden, wodurch die Zelle nicht mehr vernünftig arbeiten könnte. Genau wie bei den Schnürsenkeln würden die Chromosomen ausfransen.

Die Zahl an Teilungen, die es braucht, damit die Zellteilung eingestellt wird, nennt man Hayflick-Limit welches beispielsweise bei Hautzellen bei etwa 60 Teilungen liegt. Nachschub für Zellen wird deshalb von den Stammzellen dargestellt, damit der Mensch nicht schon nach wenigen Jahren stirbt.

Nun bleibt jedoch offen, wie genau die Telomere sich verkürzen. Dieser Frage möchte ich mich ebenfalls kurz zuwenden, bevor ich auf die Krebszellen zurückkomme. Bei der Replikation sorgt ein RNS-Polymerase Enzym dafür, dass die DNS repliziert wird. Bei diesem Vorgang werden von Primer-unabhängigen RNS-Polymerasen Primer für die Kettenverlängerung zur Verfügung gestellt. Diese Primer besitzen an einem ihrer Enden OH-Gruppen, an die DNS Sequenzen ansetzen können. Im Laufe der Replikation, nach der Polymerisation, werden die Primer jedoch durch Ribonuklease H von den replizierten Chromosomen entfernt. Dadurch bleiben Lücken zurück, die ausgefüllt werden können. Allerdings existiert nur am hinteren Ende der Basen eine OH-Gruppe, wodurch an vorderster Stelle eine Lücke übrigbleibt, die nicht gefüllt werden kann. Diese Lücke ist damit die Verkürzung des Telomers. Bei jeder Zellteilung gehen so etwa 25 bis 200 Basenpaare verloren. Diese Unfähigkeit DNS an den Enden zu replizieren, wird Endreplikationsproblem. Es sorgt für die Alterung jeder Zelle und dadurch im gesamten Organismus. Im Grunde geht bei dem Prozess aber trotzdem keine genetische Information verloren, da die Telomere alle dieselbe Sequenz besitzen. Doch nach zu häufiger Teilung würde der Zelltod eintreten. Neuere Studien belegen auch, dass sich direkt vor den Telomeren in den Chromosomen noch wichtige funktionsfähige Gene befinden.

Krebszellen haben das benannte Hayflick-Limit nicht, weil sie das Enzym Telomerase produzieren. Auch dieses Enzym möchte ich näher erklären.

Die Struktur der Telomerase wurde von Dr. Scott Cohen und seinem Team am Childrens Medical Research Institute in Sydney explizit untersucht und besteht aus zwei Molekülen, die jeweils aus einer TERT-Komponente, einer RNS-Komponente und DKC1 bestehen. Die Telomerase Reverse Transkriptase (TERT) ist der Katalysator für die Reaktionen zwischen Telomeren und Telomerase und damit einer der wichtigsten Bestandteile der Telomerase. Die RNS-Komponente ist ebenso eine sehr wichtige Komponente. Sie sorgt dafür, dass die Telomerase an die Telomere andocken kann. Bei Menschen ist die RNA Komponente der Telomerase eine Sequenz von 5'-CUAACCCUAAC. Diese setzt sich perfekt mit ihren Komplementären an die Oligonucleotidsequenzen der Telomere TTAGGG an. Damit wird die DNS durch die Telomerase verlängert und die Chromosomen stabilisiert. An die neu replizierten Basensequenzen setzt sich nun wieder ein Primer, an dessen hinteres Ende DNS binden kann. Somit bleibt das Telomer gleichlang. Die Funktion der Telomerase ist folglich also die Immortalisierung von Zellen. Sie hält den Alterungsprozess auf, indem sie verhindert, dass die Telomere der Chromosomen sich verkürzen.

In den meisten Regionen des Körpers ist das Telomerase Enzym allerdings deaktiviert, weshalb der Mensch altert. Nur beispielsweise in Zellen der Keimbahn und des Immunsystems, Knochenmarkszellen, Stammzellen, Embryonalzellen oder Tumorzellen ist es aktiv. Prinzipiell ist es aber in allen Körperzellen vorhanden und kann durch Stoffe, wie Astragaloside 4 (IV) aktiviert werden.

Auf diese Weise betrachtet, ist Telomerase doch eigentlich ein Enzym, das die Unsterblichkeit von Chromosomen gewährleistet. Als solches wird es auch heute noch betrachtet und ist deshalb Teil von Forschungsprojekten. Aubrey de Grey sieht in der Telomerase jedoch etwas anderes und schlägt einen alternativen Weg ein. Telomerase hat nämlich auch eine schlechte Seite. Es begünstigt Krebs. So muss abgewogen werden zwischen der Stabilisierung der Chromosomen und dem Risiko von Krebs.

#### 4.

Um das nächste Problem zu verstehen, das mit der Alterung in Verbindung steht, muss kurz erklärt werden, wie Proteine aufgebaut werden. Darin möchte ich direkt alles zum Protein verpacken, um kaum noch Fragen offenzulassen.

Jedes Protein wird in den Zellen unseres Körper hergestellt. Sie sind fundamental für den Stoffwechsel unserer Zellen. Als solche werden Proteine in den Ribosomen, kleinen Komplexen in der Zelle generiert, die indirekten Zugang zu unserer DNS haben. Damit die DNS im Zellkern der Zelle Instruktionen mitteilen kann, muss die DNS in irgendeiner Form mit den Zellkompartimenten interagieren. Dies wird durch die RNS übernommen, die, wie schon erwähnt, mit der Polymerase die DNS kurzfristig, wie einen Reißverschluss aufspaltet und dann eine Blaupause erstellt, indem sie Basen, aus denen die DNS besteht, an die DNS andocken lässt. Dabei docken nur komplementäre Basenpaare aneinander, wodurch die DNS präzise kopiert (transkribiert) werden kann. Die mRNA (Messenger Ribonukleinsäure) wird aus dem Zellkern herauftransportiert und zu den Ribosomen befördert. Die Ribosomen umhüllen nun, wie eine Wäscheklammer die Leine, den RNS-Strang, um ihn abzulaufen und seine in der RNS verschlüsselten Informationen langsam zu Proteinen zusammenzusetzen. Bei diesem Prozess werden im Zytoplasma befindliche Aminosäuren von den Ribosomen angezogen, weil sie chemisch an bestimmte Teile der RNS andocken können (Translation). Die Aminosäure wird vom Ribosom festgehalten und dieses fährt auf der RNS-Leine fort, um weitere Aminosäuren hinzu zu holen. Die Aminosäuren fusionieren zu langen Ketten, die schließlich Proteine bilden. Die Aminosäurekette, also allein die Beschreibung der Kette von Aminosäuren, nennt sich Primärstruktur. Diese Kette verformt sich allerdings stark. Deshalb liegen die meisten Proteine in einer Tertiär- oder Quartärstruktur, die sehr stark gefaltet wurde vor und verbergen im Inneren einen recht reaktiven Kern. Wenn man nun dieses Zahlensystem verstanden hat, könnte man bemerkt haben, dass vielleicht auch eine Sekundärstruktur existiert. In der Tat gibt es diese. Sie ist eine Untereinheit der höheren Strukturen und weist meistens zwei Strukturmerkmale auf. Das erste nennt sich Alpha-Helix und sieht, wie eine gewundene Metallfeder aus. Das zweite heißt Beta-Faltblatt und ähnelt einer Haarspange. Die Proteine, die wir nun anschauen, liegen im Zwischenraum der Zellen, also außerhalb der Zellen vor. Dort kommt es durch verschiedene Einflüsse dazu, dass Proteine sich verformen (denaturieren) und zu interzellulärem Müll, Amyloidose genannt, werden. Dies liegt oft an Gendefekten, die manche Proteine falsch

herstellen. So kommt es zu einer Faltung, bei der reaktive Stellen der Proteine nach außen gelangen, nicht gelöst werden können und mit anderen Proteinen verkleben. Es gibt aber auch ganz normale Amyloide, die mit der Zeit durch Radikale, Zucker oder Vibrationen entstehen. Es kann so zu Amyloidfibrillen kommen, also kleinen Fasern, die sich im interzellulären Raum ablagern.

Ich möchte ein präzises Beispiel liefern, das mich auch gerade deswegen interessiert, weil in meiner Familie väterlicherseits beide Großeltern an Alzheimer erkrankt sind. Die Forschung geht heute davon aus, dass das Amyloid Precursor Protein (APP) eine ausschlaggebende Rolle in der Alzheimererkrankung (außerhalb der Neuronen) spielt. APP wird im Gehirn in vielen Prozessen, wie dem Neuaufbau von neuronalen Verknüpfungen über Neuriten, die sich beispielsweise ausbilden, wenn man etwas Neues gelernt hat, benötigt. Nun scheint APP erst einmal kein schädliches Protein zu sein, sondern eher ein nützliches. Um zu verstehen, wieso es eine zentrale Rolle bei der alzhimerschen Erkrankung spielt, muss man sich die Herstellung von APP anschauen. Nachdem APP nämlich in den Ribosomen entstanden ist, wird es zur sogenannten Alpha-Sekretase geschickt, wo es zu zwei Proteinen zerschnitten wird, die beide zuverlässig das tun, was sie tun sollen. Eines der Bestandteile wird nun in der Gamma-Sekretase weiter zerschnitten, was gleich wichtiger wird. Denn das APP wird manchmal nicht von der Alpha-Sekretase, sondern von der Beta-Sekretase gespalten, die dies normalerweise nicht tun sollte, den Unterschied zu ihren Proteinen jedoch nicht erkennt. Sie zerschneidet APP an einer anderen Stelle, sodass sich eine Beta-Faltblattstruktur, statt einer Alpha-Helix ausbildet und liefert einen Teil wieder an die Gamma-Sekretase, die den Unterschied ebenso wenig bemerkt. Es bildet sich Beta-Amyloid. Dieses Protein ist das gefährliche und Alzheimer auslösende Protein. Es wird in uns allen durch wenige Fehler unserer Nerven produziert und schließt sich in riesigen Oligomeren zusammen, die schließlich die Nervenzellen verlassen und Netze zwischen unseren Nerven spannen, aus denen sich notorische Plaques bilden. Damit aber nicht genug. Während es uns innerhalb des Gehirns langsam unsere Identität wegnimmt, setzt sich Beta-Amyloid auch in den Blutgefäßen des Gehirns an und sorgt dort in hohem Alter für eine höhere Brüchigkeit der Kapillaren, die zur Hirnblutung führen kann. Die Hälfte aller über 90 Jahre alten Menschen leiden an brüchigen Kapillaren und schon bei über 60-jährigen ist sie für 15% aller Hirnblutungen verantwortlich. Ebenso existieren einige weitere Amyloide im Körper, die im Alter den zwischenzellulären Raum verstauben und schädigen. Beispielsweise werden Amyloide im Herzen bei 90-jährigen Menschen zu 25% in krankhaften Mengen gefunden und bei der Hälfte von ihnen ist sie in diagnostizierbaren Mengen vorhanden.

## 5.

Lassen sie uns weiterziehen, zu einer recht eindeutigen Ursache des Alterns, die hier nun schon häufig als Zwischenschritt zum Altern erwähnt wurde. Es handelt sich um den Einfluss von Zucker. Amyloide können durch Zucker verkleben und größere Mengen anhäufen. Lipofuszin beinhaltet durch Glykation deformiertes Material und auch an der Energieherstellung ist die Glykolyse in Zellen beteiligt. Der Prozess, der beispielsweise Toast oder Fleisch bräunt und besser schmecken lässt, ist ebenfalls abhängig von Zucker und findet nicht nur im Backofen oder im Toaster statt, sondern auch in unserem Körper. Schon 1913 veröffentlichte Louis Camille Maillard ein Dokument, in dem er die später nach ihm benannte Maillard-Reaktion einführt, jedoch noch nicht den genauen Mechanismus beschrieb. Heute kennt die Wissenschaft die Reaktion bestens. Unter Abgabe von Wasser glykiert Zucker in Form von Glukose (oder Fruktose) mit Aminosäuren von Proteinen zu einer Schiffsschen Base. Die Schiffssche Base zerfällt meist schnell, da sie instabil ist. Manchmal jedoch kollabiert sie zum stabileren Amadori-Produkt. Amadori-Produkte haben also eine längere Lebenszeit, werden im Körper aber von Radikalen, Wasserstoffmolekülen oder Aminosäureentnahmen denaturiert. Manchmal entstehen dabei sogar noch stabilere Produkte, wie Oxaldehyd. Solche Stoffe bezeichnet Aubrey de Grey als fortgeschrittene Endprodukte der Glykation. Jene haben die Eigenschaft, Quervernetzungen mit anderen Proteinen zu bilden, was gerade bei Diabetikern sehr schnell vonstattengeht, häufen sich aber auch in Nicht-Diabetikern mit dem Alter an. Warum ist es aber so offensichtlich, dass Glykation in direkter Verbindung mit dem Altern steht?

Eine Folge der Quervernetzungen im Körper ist nun die Beeinträchtigung der Elastizität von vielen Geweben und Organen. Die Arterien werden unelastischer, was zur Erhöhung des Blutdrucks führt. Das Herz wird geschwächt, die Augen bekommen Pigmentflecken (Katarakte), in den Nieren werden Entzündungsprozesse ausgelöst, die Narbenbildung sowie eine eingeschränkte Filterung und Auslese der Stoffe im Blut bedingen. Außerdem scheinen Endprodukte der Glykation, wie Pentosidin zur Verhärtung von Proteinen (z.B. Kollagen) in der Haut beizutragen. Zwischen verschiedenen Tierarten scheint es zwischen Alterung und Proteinverhärtung einen Zusammenhang zu geben und auch innerhalb einer Art leben Exemplare mit geringeren Quervernetzungsanteilen länger. Glykation ist daher höchst wahrscheinlich eine zentrale Ursache für das Altern und ihre Bekämpfung kann eine Vielfalt an Krankheiten und Alterserscheinungen verhindern.

## 6.

Es bleiben noch zwei Hauptgründe für die Alterung. Der erste liegt in den todesresistenten Zellen, der letzte im Zellschwund. Beide wurden im Ansatz schon beschrieben. Bevor wir die todesresistenten Zellen an sich genau kennenlernen, ist es hilfreich (auch für spätere Abschnitte dieses Dokuments) den Angriff von Viren auf Zellen zu betrachten. In unserem Leben werden viele Zellen durch Viren und andere Krankheitserreger befallen. Später werde ich erklären, warum manche Erreger sogar für unsere Alterung sorgen können, weil sie unser Immunsystem dauerhaft schädigen.

Ich möchte in diesem Abschnitt vorerst nur auf den Befall, die Vermehrung und die Auswirkungen von Viren auf den Körper eingehen. Da Viren allerdings unterschiedliche Wege nutzen, um den Körper zu befallen und zu schädigen, werde ich versuchen die allgemeinen Eigenschaften von Viren detailliert herauszuarbeiten. Vorab, eine konzentrierte Beschreibung von Viren. Viren besitzen keinen Stoffwechsel, können sich nicht aktiv bewegen und können sich nicht eigenständig replizieren, weshalb sie nicht als Lebewesen anerkannt werden. Sie bestehen allein aus ihrer Nukleinsäure, die entweder

von DNA oder RNA gebildet wird, und meistens aus einem Kapsid, also einer Proteinstruktur, die die Nukleinsäuren der Viren schützt und aus Kapsomeren besteht. Außerdem kann um das Kapsid eine Doppellipidschicht, wie bei eukaryotischen Zellen vorhanden sein, die bei Viren allerdings mit viralen Membranproteinen infiltriert ist und von dem Kapsid gestützt wird. Diese Schicht wird als Virushülle bezeichnet, weshalb man zwischen behüllten und unverhüllten/nackten Viren unterscheidet. Viren haben einen Durchmesser von etwa 10 bis 400 Nanometern, was auch erklärt, dass in ihnen allein ihr eigenes Erbgut vorkommt (und manchmal wenige Enzyme). Viren verbreiten sich zudem über Insekten, Tröpfcheninfektion oder Schmierinfektion und werden außerhalb einer Wirtszelle als Virionen bezeichnet.

Der erste Schritt eines Virions zum Befall einer Wirtszelle ist die Adsorption. Die Viren besitzen hierfür spezifische Oberflächenstrukturen und Proteine, die es ermöglichen an bestimmte Zellen, die durch ihre Rezeptoren erkannt werden, anzudocken. Ein Influenzavirus, also ein Grippevirus beispielsweise dockt zunächst an eine Schleimhautzelle der Atemwege an. Influenzaviren besitzen außen stachelartige Fortsätze, die Mucoproteine und das Enzym Neuraminidase enthalten. Dieses spaltet Glykoproteine und N-Acetylneuraminsäure von den Mucoproteinen der Wirtszelle ab. Durch die gespaltenen Glykoproteine kann das Virus sich nach seiner Vermehrung wieder aus der Zelle befreien. Die Abspaltung von N-Acetylneuraminsäure spielt angeblich eine Rolle bei der Verflüssigung des Schleims, der die Epithelzellen des Nasen-Rachen-Raums bedeckt. Durch die bestimmten Merkmale der Wirtszellen kommt es dazu, dass Viren oft nur bestimmte Bereiche des Körpers infizieren. Die Empfänglichkeit der Bakterien für bestimmte Viren bezeichnet man als Suszeptibilität. Die Bindungen der Viren an Zellen sind abhängig von elektrostatischen Wechselwirkungen und werden durch den pH-Wert und Ionen, wie  $Mg^{2+}$  oder  $Ca^{2+}$  beeinflusst.

Nach der Adsorption, also der Anheftung an die Zelle, folgt die Penetration bei der es für die Viren zum Eindringen in die Zelle zwei Möglichkeiten gibt, welche sich Fusionierung und Endozytose nennen. Bei der Fusionierung verschmelzen Zellwand und Virushülle miteinander, wobei das Virus sein Erbgut abgibt. Ein Beispiel dieses Prozesses ist das HI Virus. Es verursacht nach der Bindung an die Zellmembran erst eine Einbuchtung in der Membran und dringt dann vor allem durch Zytokin-Rezeptoren mit immer festeren Bindungen immer tiefer in die Zellmembran ein, wodurch es schließlich fusioniert und sein Kapsid in das Zytosol der Zelle freisetzt. Bei der Endozytose, bei Viren genauer gesagt, der Phagozytose bestehen wiederum zwei verschiedene Mechanismen zur Aufnahme von Viren. Bei dem ersten diffundiert das Virus langsam in die Zelle und wird dabei in ein Vesikel, ein sogenanntes Endosom verpackt. Zelleigene Enzyme sorgen nun dafür, dass die Hülle entfernt und das virale Erbgut freigesetzt wird. Ein Enzym, das zur Freisetzung von Nukleinsäuren genutzt wird, ist Proteinase K, eine Peptidase, die große Proteine spalten kann. Adeno-assoziierte Viren können durch Proteinase K bei 56°C in zwei Stunden chemisch aufgeschlossen werden. Bei dem zweiten Mechanismus, der beispielsweise von Togaviren angewandt wird, entsteht wieder eine Grube, die von Clathrin bedeckt ist, sodass sich die Viren dort konzentrieren. Beispielsweise durch die Beteiligung von Dynamin (ein Protein) wird die Grube als Coated Vesicle abgeschnürt. Im Zytoplasma verlieren die Vesikel die Clathrinhülle und werden zu frühen Endosomen.

Später fusioniert die Virushülle dann mit einer Lysosomen Membran, wodurch das Kapsid ins Cytoplasma freigegeben wird.

Nachdem nun das virale Erbgut in der Zelle vorliegt, wird in frühen Stadien der Replikation zuerst die Biosynthesemaschinerie der Wirtszelle verändert, um virusspezifische Enzyme herzustellen. Einige Viren (besonders Retroviren) wandern nun in den Zellkern, um dort mit der Replikation zu beginnen. In ihnen sind die Bausteine der Einzelteile des Virus kodiert und können von der Zelle, beispielsweise in den Ribosomen vervielfacht werden, sobald die mRNA dazu geschaffen wurde. Dieser Vorgang ist aber bei den meisten Viren unterschiedlich und kann nicht genau verallgemeinert werden. Daher werde ich hierfür wieder das Beispiel des HI Virus verwenden, das schon genauestens erforscht wurde. Nachdem die Proteinkomplexe des HI Virus, wie oben schon beschrieben, bestehend aus GP120 und GP41 an die Rezeptoren der Wirtszelle angelockt haben und die Membranen des HIV und der Zelle fusionieren, dringt das Kapsid in die Zelle und entfaltet sich dort, wobei es die RNS Stränge (hier zwei RNS Stränge) und drei Enzyme freisetzt. Das zuerst benötigte Enzym ist die Reverse Transkriptase. Diese besitzt zwei katalytische Domänen, einmal Regionen für die Ribonuklease H und einmal für die Polymerase. Im Polymerase Enzym wird die einsträngige RNS des Virus mit den komplementären DNS Basen zu einer Doppelhelix zusammengesetzt. Die RNS ist hierbei ein **Minusstrang**<sup>1</sup>. Die Ribonuklease H baut deshalb nun die RNS ab, sodass die DNS, die nun nach dem Code der RNS synthetisiert wurde, noch einmal die Ribonuklease durchläuft, um eine Doppelhelix, vollständig aus DNS aufzubauen.

Das zweite Enzym, die Integrase, wird nun aktiv und schneidet ein Dinukleotid von jedem 3' Ende der DNS ab, wodurch zwei sogenannte klebrige Enden entstehen. Danach transportiert die Integrase die DNS in den Zellkern, wo sie in die Zell-DNS integriert wird. Nun enthält die Wirtszelle die Grundlagen zum Bau des HI Virus und produziert diesen, durch die Verarbeitung der mRNA, die aus der DNS des Zellkerns entstanden ist, in den Ribosomen. Nun kommt das dritte Enzym, die Protease aus dem Kapsid, ins Spiel. Die entstandenen Proteinketten werden von der Protease zu kleineren Kernproteinen gespalten. Diese Kernproteine, sowie die zwei RNS Stränge des Virus und die drei Enzyme bilden jetzt

---

<sup>1</sup> Bei RNA Viren, meist bei einzelsträngigen RNA Viren (außer bei Retroviren) gibt es zwei verschiedene Strangarten. Die beiden Stränge heißen Minusstrang (negative Polarität) und Plusstrang (positive Polarität). Ein Plusstrang kann direkt translatiert werden und so zur Proteinsynthese dienen. Er entspricht direkt der Leserichtung der mRNA. Minusstränge jedoch können nicht direkt zur Translation genutzt werden. Sie müssen deshalb zu Plussträngen umgeschrieben werden und sich daher erst mit der DNA zusammensetzen. Daraufhin werden die Minusstränge abgetrennt und die DNA (hier als Plusstrang) wird genutzt, um von der mRNA abgelesen zu werden und so die Proteinsynthese zu beeinflussen.

DNA Viren besitzen solche Polaritäten nicht. Das liegt auch mitunter daran, dass DNA Viren meist doppelsträngig sind (außer Parvoviren) und nicht nur linear, sondern auch zirkulär auftreten.

das neue Virus, das, aus der Wirtszelle entkommen, wieder eine neue Zelle infizieren kann. In diesem Vorgang wird es nun zu den todesresistenten Zellen kommen, die uns eigentlich interessieren. Denn die Freisetzung der Viren ruft eine Reaktion des Immunsystems hervor.

Die Auswirkungen von Viren können dabei in zwei Bereiche gegliedert werden.

Zuerst sei hier auf die mikroskopischen Schäden, später auf makroskopische Reaktionen eingegangen. Nachdem das Virus sich in der Zelle repliziert hat, dringt es durch Lyse, also der Auflösung der Zellmembran, in die Umgebung. Zuvor baut die Zelle in ihre Membran Bestandteile der Virushülle ein, sodass die Membran der Zelle als neue Virusmembran genutzt werden kann. Diese Möglichkeit nutzen die neuen Viren und umgeben sich mit der Zellmembran. Die Wirtszelle stirbt hierdurch ab. Das Virus kann nun die regionalen Lymphknoten infizieren und breitet sich über den Blutkreislauf, sowie den peripheren Nerven aus. Durch die spezifischen Oberflächenproteine der Viren befallen sie jedoch nur Zellen, die entsprechende Proteine binden (Schlüssel-Schloss-Prinzip). Nun kommen wir schon zur Immunabwehr. Es gibt viele verschiedene Arten von Leukozyten, also weißen Blutkörperchen. Die häufigsten von ihnen sind die sogenannten neutrophilen Granulozyten oder einfach Neutrophilen (50 bis 65% Anteil an allen Leukozyten). Sie erkennen daher oft am schnellsten Krankheitserreger.

Hinzugefügt, muss hier gesagt werden, dass die Granulozyten zum unspezifischen Immunsystem gehören und daher nicht nur gegen Viren, sondern alle körperfremden Stoffe vorgehen. Nehmen wir aber an, es wäre nun ein Virus, der von den neutrophilen Granulozyten erkannt wird. Nun wird dieser von den Neutrophilen umschlossen, verdaut und vernichtet. Dadurch werden die Neutrophile angeregt und schütten Zytokine aus, die als Botenstoffe die naheliegenden Blutgefäße erreichen, wodurch diese stärker durchblutet werden und sich erweitern (ein Nebeneffekt ist eine Rötung des stärker durchbluteten Bereichs). Nun schütten auch die Endothelzellen Chemotaxine aus, wodurch sie weitere Leukozyten anlocken.

Andere Leukozyten sind Makrophagen, die schon erwähnt wurden. Als Monozyten entstehen sie, wie alle Zellen des Immunsystems im Knochenmark und werden durch viele Veränderungen während der Leukodiapedese zu Makrophagen (oder zu dendritischen Zellen). Die Leukodiapedese findet statt, wenn die Monozyten das Endothel, also die Zellen der Blutgefäße durchtreten. Wie die Neutrophilen schütten auch Makrophagen nach Aufnahme oder Umhüllung von Viren und deren Zerkleinerung Stoffe (Chemokine) aus, die weitere Makrophagen anlocken. Die Bestandteile des Erregers werden von den Makrophagen zudem an die Oberfläche transportiert und durch ein MHC-2 Marker verbunden. Nun können T-Lymphozyten oder einfach T-Zellen die Viren erkennen. Dieser Prozess, bei dem körperfremde Moleküle, hier Virenbestandteile, an einen MHC Marker gebunden werden, nennt sich Antigenpräsentation. Antigene sind alle körperfremden Stoffe. Die T-Zellen haben nun die Absicht die Antigene, die von den Makrophagen präsentiert werden, zu vernichten. Allerdings sind nur dendritische Zellen für die Aktivierung von T-Zellen zuständig. Makrophagen sorgen eher für die Vermehrung dieser.

Kommen wir nun zu den Lymphozyten, den T-Zellen und den B-Zellen. Nachdem diese nämlich gereift sind und eigene MHC Marker enthalten, können sie die bestimmten Antigene zerstören, für die sie geschaffen wurden. In unserem Fall wurden sie für Viren geschaffen. Dafür besitzen sie einen bestimmten Rezeptor, der im Thymus gebildet wurde und durch das Schlüssel-Schloss-Prinzip genau zum Virus passt. Allerdings bilden 95% der T-Zellen im Thymus Rezeptoren aus, die dem eigenen Körper schaden würden (Autoimmunreaktion), weshalb diese 95% der Zellen normalerweise direkt abgetötet werden. Im Körper gibt es hunderttausende von verschiedenen T- und B-Zellen mit verschiedenen Rezeptoren. T- und B-Zellen werden außerdem in verschiedene Gruppen unterteilt. Es gibt T-Helferzellen, von denen hier die Rede war und T-Killerzellen. T-Helferzellen aktivieren die T-Killerzellen und auch B-Zellen, die ihrerseits unterteilt werden können in naive B-Zellen, Plasmazellen und B-Gedächtniszellen. Die T-Killerzellen töten auf Befehl der T-Helferzellen alle Wirtszellen, die von Viren befallen sind, wodurch deren Vermehrung gestoppt werden kann. Dies geschieht durch die Ausprägung von bestimmten Marker-Molekülen an der Oberfläche der von Viren befallenen Zellen. Diese Moleküle werden von der Killerzelle erkannt. Wenn B-Zellen, die ein Antigen präsentieren können nun auf T-Helferzellen stoßen, die das Antigen erkennen, werden die B-Zellen aktiviert. Daraufhin wandern die B-Zellen zu selbst angelegten Keimzentren, in denen sie einige Prozesse (wie Affinitätsreifung und Isotypenwechsel) durchlaufen, um schließlich als sogenannte Plasmazellen Antikörper mit hoher Effizienz und Affinität zu produzieren. Einige der B-Zellen werden in den Keimzentren allerdings zu B-Gedächtniszellen, die sogar über mehrere Jahre Impfschutz bieten und bei neuem Kontakt mit dem receptorspezifischen Antigen sofort aktiviert werden. B-Gedächtniszellen sind damit das Gedächtnis des Immunsystems und man kann sich solche Zellen auch wirklich wie ein Gedächtnis vorstellen, das einen Virus sofort wiedererkennt, wenn es ihn ein zweites Mal bindet. Die nun von den Plasmazellen erzeugten Antikörper mit der bekannten Y-Form und den Antigenen an ihren zwei Bindungsstellen können neben allen anderen Stoffen im Immunsystem außerdem nun an freie Virionen andocken und sie verklumpen, sodass sie ihre Wirksamkeit verlieren und keine neuen Zellen mehr infizieren können.

Der allgemeine Vorgang des Immunsystems sollte hiermit geklärt sein. Ein konkretes Beispiel ist nun das Cytomegalovirus (CMV). Auch wenn man vielleicht noch nie davon gehört hat, besitzen 85% der über 40-jährigen Erwachsenen dieses Virus. Nur sehr selten zeigen sich Symptome des Virus, aber es aktiviert dennoch das Immunsystem. CMV gehört einer Gruppe von Viren an, der auch Herpes angehört. Der Virus versteckt sich so, wie seine Artverwandten im Körper und wird nie vollständig vom Immunsystem ausgemerzt. Es kommt jedoch immer wieder zur Reaktivierung der Krankheit von CMV, sodass stetig B-Gedächtniszellen im Einsatz sind, die T-Zellen in den Kampf schicken. Eigentlich zerstört der Körper die T-Zellen relativ schnell wieder, wenn die Krankheit nicht mehr bemerkbar ist, um genügend Ressourcen für sich nutzen zu können. In diesem Fall werden die B-Gedächtniszellen immer und immer wieder aktiviert und ignorieren irgendwann das Signal, welches die T-Zellen zerstören sollte. Der Körper produziert nun aber lediglich eine bestimmte



Anzahl an T-Zellen und kann nur wenige produzieren, wenn viele weitere noch im Körper schwirren. So beeinträchtigt CMV das Immunsystem langfristig und macht den Menschen anfälliger für neue Krankheiten. Die todesresistenten Zellen, von denen am Anfang die Rede war, sind in diesem Fall die T-Zellen, die unserem Immunsystem mit ihrer Existenz schaden. Und mit jeder Reaktivierung des CMV bleiben folglich weitere T- und B-Zellen im Körper, sodass das Immunsystem stetig schwächer wird. Nun muss man sich jedoch fragen, wie es dazu kommen kann. Tatsächlich hat man festgestellt, dass die T-Zellen im Einhergehen dieser Krankheit einen Oberflächenrezeptor namens CD28 verlieren. Dadurch können sie keine Wirtszellen mehr identifizieren, was das Ganze weiter verschlimmert. So werden die Menschen durch CMV und andere versteckte Krankheiten geschwächt und zunehmend schwächer.

Ein weiterer Zelltyp, der zu den todesresistenten gehört, sind seneszente Zellen. Auch wenn ich hier nicht mehr präziser auf sie eingehe, möchte ich vermitteln, dass diese Zellen ihre Zellteilung aus irgendwelchen Gründen abrupt einstellen (wahrscheinlich um Krebs vorzubeugen), dabei aber ihre Nachbarzellen durch Überproduktion von Enzymen und Proteinen destabilisieren und zu Krebs führen könnten. Daher müssen auch sie bekämpft werden.

7.

Nun gelangen wir nach dieser langen Ausführung und Aufklärung über Viren zum letzten Punkt in der Liste, die Aubrey de Grey als die fundamentalste ansieht, die unser Altern entmystifiziert und die wichtigsten Punkte aufzeigt. Im dritten Abschnitt der bisherigen Liste erwähnte ich bereits, dass Stammzellen ein Reservoir für unsere Integrität darstellen, weil sie dafür sorgen, dass unser Organismus nicht schon nach wenigen Jahren stirbt. Stammzellen sind auf unseren Körper beschränkt universell einsetzbar. Dieses Prinzip macht sich eben auch die Stammzellforschung zunutze. Mit bestimmten biochemischen Stimulationen lassen sich alle Zellen aus den Stammzellen herstellen, egal ob Herz-, Muskel-, Nerven- oder Leberzellen. Diese Fähigkeit, sich in verschiedene Zellen transformieren zu können, bezeichnet man als Pluripotenz. Es ist wichtig in diesem Fall zwischen embryonalen und adulten Stammzellen zu unterscheiden, denn adulte Stammzellen haben viel stärkere Einschränkungen, als embryonale Stammzellen. Während aus embryonalen Stammzellen (beispielsweise in der Gebärmutter) alle möglichen Zellen entstehen müssen, sind adulte Stammzellen bloße Reservezellen, die nur ganz bestimmte Gewebearten herstellen können. Damit sind adulte Stammzellen nicht in der Lage körperliche Schäden jeglicher Art zu reparieren, sondern auf ganz bestimmte Gebiete beschränkt.

Generell ist unser Körper darauf ausgelegt, dass seine Zellen nach wenigen Tagen bis Monaten sterben und sich in dieser Zeit vermehren, sodass der Gesamtorganismus erhalten bleibt. Die Telomere dieser Zellen werden trotzdem stetig kürzer und so müssen Stammzellen irgendwann komplett neues Material in ein Gewebe liefern, damit der Organismus noch länger leben kann. Schließlich verringert sich aber auch der Bestand der adulten Stammzellen im Alter und das Resultat ist eine langsamere Regeneration von Gewebe. Das Gewebe im gesamten Menschen altert.

Und damit sind wir am Ende angelangt. Natürlich ist es nicht das Ende dieses Buches, doch bis hierhin habe ich alle Punkte in stark verkürzter Form und doch relativ detailliert vorgestellt, die nach Aubrey de Grey das Altern ausmachen. Ich hoffe, dass das meiste, auch wenn es ziemlich komplex und kompakt verfasst war, verständlich wurde und das Altern ein wenig auf den Boden der Tatsachen zurückgeholt hat. Man kann schließlich aus all diesen Ansätzen erkennen, dass das Altern beinahe komplett auf Krankheitssymptome zurückzuführen ist. Damit erhält die Aussage von Rob Freitas etwas mehr Nachdruck, weshalb es einleuchtend sein sollte, dass wir diese Krankheiten dringend bekämpfen müssen und zumindest eine kleine Spende für die Forschung auf diesem Gebiet abgeben können, die sogar mit jedem Euro potenziell eine Person auf dem Planeten vor dem Tod retten könnte.

Den Gründen des alt Werdens sind wir nun nachgegangen. Es bleibt offen, wie unser Altern verhindert werden kann und genau dies wird wieder von Aubrey de Grey erläutert. Für jede Alterungsursache nennt er Lösungsansätze, obgleich sie auch heute noch nicht in die Realität umgesetzt wurden, sei es aus Geldmangel für die Forschung oder aus zu großen technischen Hürden oder durch einen Wissensmangel. Die Ansätze existieren und werden mit der Zeit umgesetzt, sowie perfektioniert werden. Ich werde nun im nächsten Abteil dieses Buches dem aufmerksamen Leser die Hauptansätze, die von de Grey vorgeschlagen werden, unterbreiten. Zusätzlich werde ich allerdings weitere Ansätze bieten, die nicht von Aubrey verbreitet wurden/werden und doch in der Zukunft eine so große Rolle spielen könnten, dass sie unser Altern ebenfalls effektiv bekämpfen.

## Die biologische Bekämpfung der Seneszenz

Legen wir unverzüglich los auch die biologischen Werkzeuge kennenzulernen, die unseren Körper jung halten können. Ich möchte hier in der gleichen Reihenfolge vorgehen, wie im ersten Teil dieses Werks, um Alterungssymptome und Symptombekämpfung direkt miteinander vergleichen zu können, ohne Vergleichbares länger suchen zu müssen.

Intuitiv und durch die Medien geprägt glauben viele Menschen durch gesunde Ernährung ein längeres Leben genießen zu können. Abgesehen davon, dass sie vielleicht ein gesünderes Leben führen können, ist der Effekt von gesunder Nahrung eher beschränkt. Es ist eventuell möglich, das Leben um zehn bis zwanzig Jahre zu strecken, doch wie schon am Anfang erwähnt, ist auch hier nichts Vielversprechenderes dran, als an der Kalorienrestriktion. Gerade zur heutigen Zeit ist eine solche Ernährungsweise nicht mehr so vielversprechend, wie die biochemische Bekämpfung des Alterns. Genauso listet Aubrey de Grey eine Methode zur Bekämpfung von Radikalen in den Mitochondrien von Mäusen auf, denen Katalase verabreicht wurde. Dies führte zu 20% längerem Leben, als das vorherige Maximum. Abgesehen davon, dass diese Methode es nicht in die Klinik schaffen würde, behandelt sie den Schaden an Mitochondrien nur vorübergehend und verlangsamt den Alterungsprozess somit, stoppt ihn jedoch nicht.

## 1.

Lassen sie uns aber nun wirklich zu den Ansätzen kommen, die laut Aubrey de Grey am vielversprechendsten sind und das Altern nicht nur verlangsamen, sondern aufhalten, wenn nicht sogar umkehren.

Der Schaden an der mitochondrialen DNS hängt größtenteils davon ab, dass sie relativ nahe an den Kraftwerken der Zelle positioniert ist, wo Schädigungen leicht geschehen. Die DNS des Zellkerns dagegen erleidet gerade einmal etwa ein Prozent des Schadens mitochondrialer DNS. Aus diesem Grund würde die allotopische Expression alle Probleme vorerst lösen. Was ist nun aber die allotopische Expression? „Allo“ und „topos“ sind griechische Wörter für „anderen Ort“. Die Idee ist also nun die mitochondriale DNS an einen anderen Ort zu transportieren, folglich zur Zellkern-DNS. In den Mitochondrien sind 13 Gene vorhanden, die in den Zellkern eingeschleust werden müssten, während der Zellkern etwa 1100 Gene zur Kodierung der Mitochondrien besitzt. Warum würde das nun alle Probleme lösen? Nun, erstens würde die DNS der Mitochondrien nicht mehr so schnell beschädigt und durch die mRNA in den Ribosomen in Proteine umgesetzt werden, die an die Mitochondrien geliefert würden, sodass solche korrekt weiterarbeiten könnten. Die Mitochondrien selbst behalten zwar ihre DNS und würden irgendwann vielleicht ausfallen, doch durch die Proteine des Zellkerns würden sie weiterarbeiten und weiter Radikale produzieren, weshalb sie von den Lysosomen erkannt und vernichtet würden. Kein Mitochondrium könnte mehr seine Zelle übernehmen und alle anderen Mitochondrien verdrängen. Nun könnte man sich leider immernoch fragen, ob die allotopische Expression wirklich sicher ist, denn es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die DNS im Zellkern nicht auch mutiert. In diesem Fall kann man jedoch beruhigt sein. Einerseits sind Mutationen in den Mitochondrien schon ziemlich rar und Mutationen in der DNS noch hundertmal seltener. Dass bei einer solchen Rarität auch noch eines der wichtigen Gene für die mitochondrialen Proteine mutiert, ist denkbar ziemlich unwahrscheinlich. Um uns abzusichern, könnten wir schlicht und einfach mehrere Sicherheitskopien der Mitochondrien DNS im Zellkern anlegen, sodass *eine* Mutation nichts mehr nützen würde.

Der schwierige Teil liegt daher eher in der Umsetzung, als in der theoretischen Sicherheitsanalyse dieser Technik. Denn die Natur hat es schon geschafft, die meisten Gene für die Mitochondrien in den Zellkern zu verlagern. Vor langer Zeit, noch vor den Menschen, waren Mitochondrien eigenständige Zellen, die im Laufe der Evolution erst mit unseren Zellen fusionierten und ihre DNS in unsere Zellen abgaben. Doch aus irgendeinem Grund haben sie 13 Gene behalten und nicht an unseren Zellkern geschickt. Nun muss vorerst herausgefunden werden, warum diese Gene immernoch nur in den Mitochondrien vorliegen.

Ein Merkmal, warum dies der Fall sein kann, ist der Unterschied von mitochondrialer zur Zellkern DNS. Die DNS ist, wie Aubrey es ausdrückt, in verschiedenen Dialekten geschrieben, die nicht eins zu eins in den Zellkern übersetzt werden können. Im Labor ist dies gar nicht so schwer zu bewerkstelligen und sollte keine große Hürde darstellen. Das zweite Problem ist das größere. Viele Proteine der Mitochondrien sind hydrophob, was kein Problem darstellt, wenn sie in den Mitochondrien, aber wenn sie in der Zelle hergestellt werden. Denn dann müssen die Proteine noch den sogenannten TIM/TOM-Komplex der Mitochondrien-Membran durchqueren. Das funktioniert aber nicht, wenn die Proteine durch ihre Hydrophobizität schon im Zellplasma denaturieren. Es musste eine Lösung dafür gefunden werden.

Ein erster Ansatz ist es in anderen Spezies nach einem funktionierenden Transportsystem zu suchen. Wenn jedoch kein solches Tier gefunden wird, müssen die Menschen wohl oder übel selbst danach forschen. Ein Lichtblick mag in diesem Bereich die Untersuchung des Genoms einiger Gemüsesorten sein, die tatsächlich bestimmte Proteine im Zellgenom kodieren, wo also die allotopische Expression stattfindet. Dies mag schon eine gute Nachricht für die Machbarkeit sein, doch nun speichern die Gemüsesorten die Ermöglichung des Transports dieser Proteine zu den Mitochondrien in nur zwei Genen, was darauf hinweisen kann, dass die Lösung gar nicht so komplex sein müsste. Zudem waren einige Forschungsprojekte schon erfolgreich darin, bestimmte Proteine via allotopischer Expression für Mitochondrien bereitzustellen. Ein solches Protein war ND4, das von den Forschern in eine vom Zellkern lesbare Form umgewandelt wurde und per Virus in die Zelle eingeschleust wurde. Wie der Virus seine DNS oder RNS in den Zellkern einbaut, habe ich schon weiter vorn genauer beschrieben. Statt aber den Bauplan für neue Viren in den Zellkern zu integrieren, baut das Virus das ND4 Gen ein. Das allein würde allerdings nicht ausreichen, weil sich weiterhin das Problem ergibt, dass das Protein im Zytoplasma verformt würde. Die Lösung dafür war in diesem Fall Aldehyd-Dehydrogenase. Das Ergebnis war großartig. Die ATP-Gewinnung verdreifachte sich, wodurch die eigentlich mutierten Leberzellen wieder auf nichtmutiertem Niveau Energie erzeugten.

Der einzige Haken ist, dass diese Technik womöglich nicht für jedes Protein einsetzbar ist. Aubrey de Grey nennt daher abschließend die Möglichkeit, dass Inteine (Aminosäuresequenzen, die einige Proteine bei ihrer korrekten Faltung unterstützen) der Schlüssel für die Verformung der Proteine sein könnten. Inteine könnten sich an genau den Stellen, an denen sich die Proteine normalerweise verformen, zwischensetzen und die Verformung verhindern. Wenn sie ihre Aufgabe erfüllt haben, werden Inteine entfernt. Das bedeutet, dass die Inteine nach dem Transport zu den Mitochondrien dafür

sorgen, dass alle Proteinteile wieder korrekt zusammengesetzt werden und sich entfernen. Mit stetigem Fortschritt in diesem Feld sollte es spätestens 2030 möglich werden alle 13 Gene in den Zellkern einzubauen. Es muss jedoch darüber informiert werden, dass dieses Gebiet am langsamsten voranschreitet und daran hapert, mehrere Proteine gleichzeitig zu den Mitochondrien zu transportieren. Der Stand im Jahr 2016 zeigt, wie schleichend der Prozess vorangeht, denn nur zwei der 13 Proteine konnten in derselben Zelle aktiviert werden und man hofft in nächster Zeit vier der Gene gleichzeitig einsetzen zu können. Dies ist aber immernoch besser, als gar kein Fortschritt.

## 2.

Als nächstes soll Lipofuszin genauer betrachtet werden. Es scheint Auslöser für und Antreiber von einigen Krankheiten sowie Alterssymptomen zu sein. Der beste Ansatz wäre es demnach, Lipofuszin irgendwie aus den Zellen zu beseitigen. Hierfür ist es nützlich sich die mikrobielle Vielfalt der Erde zunutze zu machen. Wie de Grey erkannte, leuchtete Lipofuszin eigentlich unter einer bestimmten Wellenlänge rötlich. Auf Friedhöfen oder Massengräbern sollten die Friedhöfe daher strahlend leuchten. Dieses Phänomen war aber nicht bekannt und existierte nicht. Er schlussfolgerte daher, dass es mikrobielles Leben auf den Friedhöfen geben müsse, welches das Lipofuszin verdauen konnte. Er unterbreitete die Idee einigen anderen Wissenschaftlern und sein Enthusiasmus machte sich bezahlt. Da in unserer Evolution die meisten Menschen nur 20 bis 30 Jahre lebten, war es für unsere Lysosomen nie nötig gewesen Lipofuszin abzubauen, weil es kaum anfiel. Bakterien oder Pilze im Boden könnten diese Fähigkeit aber entwickelt haben, weil es einen Weg gab biologische Energie damit herzustellen. Das Einzige, das nun getan werden musste, war die Analyse einer Bodenprobe vom Friedhof, die Suche nach den richtigen Mikroben und der Fund des Enzyms, welches diese zum Abbau von Lipofuszin einsetzten. Mit John Archer untersuchte Aubrey de Grey die Bodenprobe und gab synthetisch hergestelltes Lipofuszin hinzu, um zu sehen, ob die Mikroorganismen es verstoffwechselten. Und tatsächlich taten sie das. Es war ein unglaublicher Fund, der die Grundlage für weitere Forschungen legte.

Leider löst der Fund aber doch nicht das ultimative Problem. Lipofuszin besteht aus verschiedensten Materialien und für jedes Material könnten andere Enzyme benötigt werden. So wäre die Entdeckung eines Enzyms noch lange nicht das Ende, sondern lediglich eines in einer Reihe vieler. Eine Methode diese Enzyme zu finden, dürfte recht simpel klingen. Es müssen bloß Enzyme auf Lysosomen losgelassen werden, bis bestimmte Proteine abgebaut sind und später identifiziert werden, welches Enzym das Problem gelöst hat.

Eine weitere Herausforderung ist es, die Enzyme in die Zellen, genau gesagt, in die Lysosomen zu transportieren. Es wurde schon im ersten Teil des Buches besprochen, dass Makrophagen zu Schaumzellen werden können, wenn ihre Lysosomen zu stark beansprucht werden und mit der Verarbeitung von Müll nicht nachkommen oder platzen. In der Krankheit Morbus Gaucher sind auch Makrophagen besonders anfällig für einen bestimmten Enzymmangel. Zur Behandlung dieser Krankheit bindet man die benötigten Enzyme an ein Peilmolekül, welches von Makrophagen erkannt und aufgenommen wird. Ebenso kann man dieses Peilmolekül an das Enzym binden, das in Makrophagen die Ansammlung von Lipofuszin verhindert und so Arteriosklerose vorbeugt. Da viele neurale Krankheiten aber von Lipofuszin mitverursacht werden, dürfte diese Methode dort schwieriger zu funktionalisieren sein, weil die Blut-Hirn-Schranke, die später genauer erläutert wird, das Eindringen von Medikamenten ins Gehirn sehr schwer macht.

Es bleiben weitere Möglichkeiten, wie eine Zelltherapie oder eine somatische Gentherapie, bei der die Enzyme wieder mittels DNS oder RNS aus Viren in unseren Zellkern dekodiert und von den Zellen selbst hergestellt werden. Diese Therapien werden heute schon vielfach angewandt und können bislang über 200 genetisch bedingte Krankheiten bekämpfen. Außerdem sorgt CRISPR, das ich bald genauer beleuchten werde, für einen großen Sprung nach vorn in der Gentherapie, sodass man auch davon mehr erhoffen darf. Insofern kann davon ausgegangen werden, dass entsprechende Methoden schon in zehn bis fünfzehn Jahren an unseren Körpern angewandt werden.

## 3. / (7.)

Die nächste Lösung, die von de Grey vorgeschlagen wird, ist wohl eine Lösung gegen den Strich und mit Vorsicht zu betrachten. Wir haben Telomere kennengelernt, die keine Erbinformation, sondern ausschließlich für den Zusammenhalt der Chromosomen sorgen. Während nun viele Ansätze der Wissenschaft darauf hinauslaufen Telomerase im Körper zu aktivieren, da sie uns unsterblich macht, und wobei dieses Prinzip bei einigen Lebewesen, wie Bäumen beobachtet werden kann, geht de Greys Vorschlag exakt in die andere Richtung. Während nämlich die Aktivierung von Telomerase alles einfacher für den Krebs macht, könnte die Beseitigung der Telomerase den Krebs komplett ausrotten. Jede Krebszelle könnte nur wenige Zellteilungen vornehmen, bevor sie eingehen würde, die die Chromosomen versagen. Man erhielte am Ende einen kleinen Brocken mutiertem Materials, das nichts schlimmeres anrichten kann. Zusätzlich werden trotzdem weitere Techniken hinzukommen, die den Krebs gezielt ausschalten können. Einige nennt Michio Kaku in seinem Buch „Die Physik der Zukunft“. Demzufolge wurden schon Nanopartikel entwickelt, in die Medikamente gegen den Krebs injiziert wurden und durch ihre Größe (10 bis 100 Nanometer) nicht in normale Zellen, sondern ausschließlich in Krebszellen eindringen können, da solche größere Poren in ihren Zellmembranen aufweisen. So können die Medikamente am richtigen Ort zum Einsatz kommen, in der Zelle ausgeschüttet werden und sie gezielt vernichten. Noch gezieltere Nanoroboter wurden zum Beispiel von Wissenschaftlern am Argonne National Laboratory und an der University of Chicago entwickelt. Von der gleichen Methode berichtet de Grey auch als photodynamische Therapie. Die Forscher haben Titan-dioxid-Nanopartikel an spezifische Antikörper gebunden, die von sich aus GBM-Krebszellen finden können (ähnliche Methoden können auch bei Lungenkrebs und Krebs des Verdauungstrakts und der Harnwege eingesetzt werden). Die Nanopartikel werden somit automatisch zu den Krebszellen transportiert. Das Besondere an diesen Nanoteilchen ist ihre Eigenschaft Licht bestimmter Wellenlänge zu absorbieren und sich so aufzuheizen. Injiziert man die Partikel also in den

menschlichen Körper und bestrahlt ihn nach Ankunft der Partikel in den Krebszellen mit der Strahlung, die sie absorbieren, erhitzen sie sich und zerstören die Krebszellen (es gibt auch Methoden, bei denen die Materialien durch Erhitzen Radikale freigeben). Diese Nanomaterialien sind noch ziemlich simpel. In Zukunft werden Nanopartikel selbstständig den Körper überwachen und bei jedem Anzeichen von Krebs Alarm schlagen.

Kommen wir aber zurück zu Aubreys weiterem Vorgehen. Denn es reicht nicht allein die Telomerase aus dem Körper zu entfernen. Tatsächlich existiert ein weiterer Mechanismus, der die Telomere verlängern kann, der sich „Alternative Telomer-Verlängerung“ nennt, nur von 10 Prozent aller Krebszellen genutzt wird und nicht so gut verstanden wird, wie die Telomer-Verlängerung durch Telomerase. Auch dieser Prozess muss verhindert werden. Aber selbst dessen ungeachtet, würde offenkundig jeder Mensch bei klarem Verstand hier einschreiten und darauf aufmerksam machen, dass der Entzug von Telomerase unsere Alterung doch nur beschleunigen würde. Durch Telomerase können unsere Stammzellen sich vermehren und alte Zellen ersetzen. Doch wenn sie das nicht mehr könnten, wie sollte unser Körper dann länger leben können? Die Antwort darauf ist, dass er das nicht tun würde. Deshalb ist es notwendig weitere Vorkehrungen zu treffen. Und an diesem Punkt kommen wir ein weiteres Mal auf die Stammzellforschung zu sprechen. Das größte Problem, das bei einem Entzug von Telomerase (dessen Umsetzung wir noch besprechen müssen und werden) aufkommt, ist die niedrige Zahl an adulten Stammzellen. Diese gehen durch replikative Seneszenz nach und nach offline, sodass die Folgen nach zehn Jahren fatal wären und uns kaum noch länger überleben ließen. Genau auf diesem Weg liegt auch die Lösung des Problems. In diesem Fall sieht die Lösung genauso aus, wie für den Zerfall von Zellen. Daher möchte ich mich entschuldigen hier schon die Behandlung vom vermeintlich letzten Fall des ersten Buchteils vorwegzunehmen. Dem Menschen werden ganz schlicht Stammzellen injiziert. So wird es möglich, dass der Mensch zwar normalerweise ein kürzeres Leben hat, durch die möglicherweise alle zehn Jahre injizierten Stammzellen aber sehr lange jung und gesund bleiben kann. Solange man jährlich den Arzt besucht, wird das Leben unbeschränkt verlängert werden können. Dieses Vorgehen wird dann noch eleganter in der Hinsicht und mit dem Vorwissen, dass Krebs meistens durch Mutationen in Stammzellen auftritt, die es durch ihre Telomerase leichter für den Krebs machen. Nun würden die Stammzellen aber keine Telomerase mehr besitzen und zugleich stetig ersetzt werden, sodass es immer unwahrscheinlich wird, dass Krebs im Menschen vorkommt. Bis 2040 dürfte daher jede Art von Krebs behandelbar sein und bis 2100 werden viele Menschen diese Krankheit gar nicht mehr kennen.

Die Umsetzung ist bisher nicht erläutert worden. Der Grund dafür ist, dass Aubrey de Grey diese in seinem Buch offenlässt. Heutzutage kennen wir aber ein Methode, die das verwirklichen kann. Die Rede ist von CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats). Ich schätze, dass es höchstens noch 15 Jahre dauern wird, bis erste Krankenhäuser CRISPR ausnutzen, um beliebig in unserer DNS herumschneiden. Wie CRISPR das ermöglicht, möchte ich konzentriert erklären.

Wenn ein Virus auf ein Bakterium, also einen Prokaryoten trifft, dann kann es sich meistens darin vermehren, bis das Bakterium platzt. In manchen Fällen kann das Bakterium den Virus aber aufhalten und legt einen Speicher an, in dem die Virus-Nukleinsäuren in Stücken zerkleinert gelagert werden. Dieses Lager ist CRISPR. Wenn das Virus ein zweites Mal angreifen sollte, wird CRISPR aktiv und schickt ein zu seinem System gehörendes Protein mit dem Namen Cas9 los, das die Virus-Nukleinsäuren kopiert hat und so im Zellkern entdecken kann. Findet Cas9 also weitere Virusstücke in der DNS, schneidet es sie heraus. Das Verrückte ist jetzt, dass man die DNS-Kopie, die Cas9 bei sich trägt, beliebig variieren kann. Wissenschaftler können also irgendeine Basensequenz in CRISPR speichern und Cas9 wird sie aus der DNS entfernen. Als die Forscher zufällig auf dieses Phänomen in Bakterien stießen, waren sie außer sich und mit der Veröffentlichung entwickelte die Wissenschaft gemischte Meinungen über dieses Werkzeug. Mit ihm wäre es möglich relativ schnell und günstig das Gen für die Telomerase aus den Zellen der Menschen zu entfernen. Es würde herausgeschnitten und die DNS würde durch zelleigene Prozesse automatisch repariert. Falls man stattdessen noch etwas anderes einbauen möchte, kann auch DNS in die Nähe der Schnittstelle transportiert werden, die dann in die Lücke eingebaut wird. Mithilfe von CRISPR kann, wie (bei dem Einsetzen von Enzymen, die Lipofuszin verstoffwechseln sollen) schon erwähnt, die Gentherapie viel günstiger und der Fortschritt in diese Richtung ausgebaut werden. Die gemischten Gefühle der Wissenschaftler sind allerdings nicht ungerechtfertigt. CRISPR erlaubt es theoretisch, ganze Spezies auszulöschen oder zu erschaffen. In falschen Händen wäre dieses Werkzeug durchaus gefährlich.

Wir haben es also geschafft, Telomerase auszuschalten. Leider existiert aber für manche Krebsarten die alternative Telomer-Verlängerung. Wenn wir auch darüber noch nicht so viel wissen, haben Wissenschaftler aktuell schon einige (etwa 29) Proteine identifiziert, die daran beteiligt sind. Es scheinen sich sogenannte Kernkörperchen an die Telomere anzusetzen und andere Proteine zu aktivieren, die die Telomere verlängern. Die SENS-Forschung von Aubrey de Grey untersucht derzeit dieses Phänomen genauer, da ansonsten nur wenig Forschung darauf gerichtet wird.

Abschließend in diesem Thema muss die Umsetzung besprochen werden, wie den Menschen neue Stammzellen eingesetzt werden. Auf diesem Gebiet herrscht reichlich Forschung. Durch Knochenmarktransplantationen, die alle zehn Jahre stattfinden könnten, wird der Körper jung gehalten. Auch andere Zellen können in diesem Zeitrahmen nach Bedarf erneuert werden. Gerade Zellen in Lunge und Darm teilen sich häufig und müssen daher irgendwann renoviert werden. Die meisten Zellen unseres Körpers teilen sich aber kaum, sodass es hier auch selten zu Erneuerungen kommen muss. Die heutige Stammzellforschung wird es damit bald ermöglichen unsere Körper im jungen Zustand zu erhalten und das Altern aufzuhalten. Natürlich kommen noch einige Maßnahmen, die schon beschrieben wurden oder im Folgenden beschrieben werden, hinzu.

Gehen wir also nun zur Bekämpfung von Amyloiden in unseren Geweben. Amyloide entstehen in sehr vielen unterschiedlichen Organen und müssen daher unterschiedlich betrachtet werden. Allgemein ist die Amyloid-Hypothese bis heute nicht richtig verstanden. Es ergibt sich eine Steigerung der Lebenserwartung der Patienten, wenn die von Amyloiden durchwucherten Organe in Organtransplantationen ausgetauscht werden, worin die Medizin immer besser wird. Doch das Gehirn können wir nicht einfach austauschen und darin sind Amyloide, wie gezeigt, hauptauschlaggebend für Alzheimer. Um trotzdem noch kurz über Organtransplantationen zu sprechen, möchte ich an dieser Stelle wieder einen Einschub aus Michio Kakus Buch einbringen. Darin ist unverkennbar beschrieben, dass die Zukunft nicht mehr darin liegt, auf Spender von Organen zu warten, sondern auf die Gewebetechnologie/Gewebekonstruktion zu vertrauen. Diese ist mittlerweile an einem Punkt angelangt, an dem Haut, Blut, Blutgefäße, Herzklappen, Knorpel, Nasen, Harnblasen, Luftröhren hergestellt werden, und seit 2013 existieren sogar Methoden zur Züchtung von menschlichen Herzen und Lungen. Die Methode, die der österreichische Chirurg Harald Ott zur Züchtung von Herzen, Nieren und Lungen angewandt hat, benötigt die durch Seifenlauge ausgewaschenen Organe, beispielsweise von Ratten, die nun ein Kollagen-Gerüst bilden, das man als extrazelluläre Matrix bezeichnet. Stammzellen besiedeln nun das Organgerüst und dieses wird in einen Bioreaktor zum Wachsen angeregt. Leider leisten die gezüchteten Organe nur Bruchteile der normalen Organleistungen und müssen noch perfektioniert werden. Womöglich können in zehn Jahren die ersten gezüchteten Organe in Menschen eingesetzt werden. Das, was die Labor-Organen deutlich besser macht, als die Spenderorgane dürfte jedem klar sein. Spenderorgane müssen vom menschlichen Körper angenommen werden und werden gelegentlich abgestoßen. Gezüchtete Organe nutzen die DNS des Patienten selbst, sodass die Organe nicht mehr abgestoßen werden. Dies ist zusammen mit der offensichtlichen Vereinfachung an Organen zu gelangen, ein guter Grund, aus dem heute viele Forscher der Gewebetechnologie Aufmerksamkeit schenken. Manche glauben sogar, bald Organe im 3D-Drucker ausdrucken zu können, was den Prozess natürlich preiswerter macht. Einige Forscher von der Universität von Louisville sind der Meinung schon in 10 Jahren erste Herzen im 3D-Drucker generieren zu können.

Kommen wir nun aber zurück zum menschlichen Gehirn. Auch für dieses gibt es Ansätze, Teile von ihm im Labor zu züchten. Darum soll es hier aber nicht gehen. Alzheimer muss anders, als durch die Transplantation des Gehirns bekämpft werden, was jedem klar sein sollte, da wir sonst unsere Identität verlieren. Um Amyloide dort zu bekämpfen müssen wir sie erst verstehen und das tun wir noch nicht ganz. Es ist bekannt, dass Beta-Amyloide für Alzheimer verantwortlich sind, doch es sind nicht die Plaques, die sich bilden, sondern eher die noch gelösten Beta-Amyloid-Oligomere, in der salzigen Flüssigkeit des Gehirns, die unser Gedächtnis stark beeinträchtigen. Es nützt deshalb nichts ein Medikament zu entwerfen, das Beta-Amyloid-Monomere vernichtet, aber Oligomere intakt lässt. Die Plaques jedoch scheinen ebenfalls eine Rolle beim Gedächtnisschwund zu spielen, da sogenannte Beta-Brecher durch das Aufbrechen der Plaques Alzheimer bekämpfen können, aber meistens nicht im Körper, sondern nur im Reagenzglas funktionieren. Die Lösung müsste es also sein, die Plaques als Gesamtstruktur zu entfernen. Bessere Einschätzung sind bislang durch die wenig verstandene Beta-Amyloid-Schädigung nicht möglich. Es existieren aber schon Ansätze, um die Plaques gewissenhaft zu entfernen. In diesem Fall spielt das Immunsystem eine wichtige Rolle, weil das Gehirn von sich aus schon Mikroglia-Zellen produziert, die das Immunsystem des Gehirns darstellen. Solche können die Plaques entfernen, arbeiten in unseren Gehirnen nur zu langsam. Die Idee ist es, Menschen mit Beta-Amyloiden zu impfen. Durch eine Impfung würden die Mikroglia-Zellen aktiviert werden und schon in jungen Jahren mit dem Kampf gegen Beta-Amyloid-Fibrillen und Plaques beginnen, sodass sie in ihrem Tempo noch dagegen ankommen und für die Zukunft vorsorgen. Als wäre ihr Körper von einem Virus befallen, wird das Gehirn alles was es hat, gegen die Beta-Amyloide richten. Es stellte sich sogar heraus, dass auch die löslichen Oligomere in den Nervenzellen durch die Impfung bekämpft wurden. Die Mikroglia-Zellen umschlossen und verdauten das Beta-Amyloid ohne Rückstände, die erneut zur Gefahr hätten werden können. In ersten Tests an Menschen kam es bedauerlicherweise zu Hirnhautentzündungen und so wurde die Impfung medienwirksam begleitet. Im Endeffekt konnten trotzdem positive Resultate erschlossen werden, die zeigten, dass das Immunsystem tatsächlich, wie erwartet reagiert hatte. Bei einigen Patienten gab es einfach zu starke Reaktionen. Die gesammelten Daten machten es möglich, ein neues Medikament gegen Beta-Amyloide zu kreieren. Man musste lediglich die anderen Immunzellen zurückhalten, während die Mikroglia-Zellen die Amyloid-Plaques entfernten, um die Überreaktion zu vermeiden. Dies wäre einerseits möglich durch passive Immunisierung, in der statt dem Beta-Amyloid, das Antikörper hervorruft, die Antikörper selbst injiziert würden, womit die gleiche Wirkung erzielt würde, abgesehen davon, dass die Antikörper zyklisch neu injiziert werden müssten, weil das Immunsystem nicht permanent dazu neigen würde, Amyloide zu bekämpfen. Andererseits wäre es möglich nur einen spezifischen Teil des Beta-Amyloids zu injizieren, da man herausfand, dass bestimmte Teile des Proteins Antikörper hervorriefen, die womöglich zur Hirnhautentzündung führten. Würde dieser Teil nicht verwendet, könnten die Nebenwirkungen vermutlich verhindert werden.

Das Gehirn ist, wie wir schon besprochen haben, nicht das einzige Organ, das Amyloide aufweist. Ich habe erwähnt, dass Organtransplantationen in Zukunft immer routinierter werden könnten, doch es gibt andere Möglichkeiten ohne Operationen gegen Amyloide vorzugehen. So entnahmen Forscher der University of Tennessee der Graduate School of Medicine einigen Mäusen Amyloid-Tumore und setzten sie verschiedenen Antikörpern aus. Dann setzten sie die Tumore wieder in die Mäuse und bemerkten, dass die Tumore bemerkenswert schnell abgebaut wurden. Das zielstrebigste, schien ein Antikörper, den die Forscher 11-1F4 nannten. Die Amyloidbelastung sank in Leber und Milz um ganze drei Viertel. Auch viele andere Organe sprangen auf diese passive Immunisierung an. Sie könnte einen Teil der Zukunft ausmachen und den ältesten Personen unter uns helfen.

Im nächsten Fall von Zucker, der unsere Alterung vorantreibt, möchte ich die Forschung eines weiteren Pioniers auf diesem Gebiet zu rateziehen. Doktor Robert Lustig macht sich schon seit vielen Jahren dadurch bekannt, dass er Zucker als Gift für den Körper einstuft und ihn auf eine Stufe mit Alkohol stellt. Glukose zerstört unseren Körper nur langsamer. Um noch einmal kurz einen Zyklus zu erwähnen, der von Aubrey de Grey nicht erwähnt wird: Wenn Glukose über die Bauchspeicheldrüse in unsere Leber gelangt, aktiviert es über verschiedene Reaktionen das Enzym SREBP1, das wiederum die Glukokinase aktiviert. Über Energie aus ATP entsteht nun Glukose-6-Phosphat, das zum größten Teil als Glykogen in der Leber gespeichert wird. Was wir nun schon kennen, ist die Umwandlung von Glukose-6-Phosphat in Pyruvat, das im Citratzyklus der Mitochondrien verwendet wird. Aus dem Citratzyklus entsteht unter anderem Citrat, das nun aber mit Enzymen, die vom SREBP1 aktiviert wurden, reagieren kann. Daraus entsteht Fett, das in unseren Fettgeweben gespeichert wird und uns ebenso dick wie anfällig für Herzkrankheiten macht. Fruktose ist in diesem Fall sogar noch ernster, weil sie noch mehr Fett, als Glukose produziert (weil von Fruktose kein Glykogen in der Zelle gespeichert, sondern alles zu Pyruvat verarbeitet wird) und Zellen dazu bewegt insulinresistent zu werden! Bei der Produktion von Fett muss nun unterschieden werden, zwischen viszeralem und subkutanem Fett. Ersteres ist schädlich und sammelt sich zumeist am Bauch an, letzteres verteilt sich unter der Haut, vielleicht am Gesäß und den Schenkeln und führt dem Anschein nach nicht zu Erkrankungen, wie es viszerales Fett tut. Bei all diesen Prozessen, die Glukose und Fruktose in uns vorantreiben, um uns adipös und unelastischer zu machen, scheint die beste Lösung doch eine Diät zu sein, bei der man so wenig Zucker aufnimmt, wie möglich. Eine solche Diät stellt die Atkins-Diät dar, die von Robert Atkins vorgeschlagen wurde. Man verzichtet fast komplett auf Kohlenhydrate (höchstens 20 Gramm pro Tag) und ernährt sich hauptsächlich von Fetten und Proteinen. Dieser Weg hält aber leider nicht wirklich, was er verspricht. In Studien, in denen Patienten die Diät genauestens befolgten, konnte ein rasanter Anstieg an Methylglyoxal festgestellt werden. Methylglyoxal ist ein Oxaldehyd, welches noch reaktiver (etwa 40.000 Mal) als Blutzucker ist und zu weitreichenden Schäden im Körper führen kann, wo Quervernetzungen von Glykationsendprodukten nur ein Beispiel sind. Diäten scheinen somit nicht die Lösung des Problems zu sein. Gleichwohl möchte ich anmerken, dass sie in Verbindung mit gesunder Ernährung und Sport nützlich sind, um viszerales Fett abzubauen. Allein die Oxaldehyde können schädlich werden. Das verlorene Fett kann diesen Effekt womöglich aber ausgleichen. Die Reduktion von Radikalen durch Antioxidantien hatte kaum eine Wirkung auf Glykationsendprodukt-Entstehung und soll hier nicht weiter von Bedeutung sein. Es ist beinahe unmöglich Zucker selbst anzugreifen oder auch nur in den Stoffwechsel einzugreifen, da Zucker eine zentrale Rolle darin spielt. Ein besseres Angriffsziel könnten Oxaldehyde sein, die nicht nur bei Diäten, sondern auch in normalen Menschen und vermehrt in Diabetikern vorkommen. Ein Kandidat, der Oxaldehyde angreifen sollte, war Aminoguanidin oder Pimagidin. In Tierversuchen erzielte das Medikament gute Wirkungen, doch im Menschen hatte es kaum positive Auswirkungen auf Diabetestpatienten. Daher ist zu schlussfolgern, dass bei Nicht-Diabetikern die Resultate noch geringer wären. Tatsächlich starben sogar zwei Patienten der Testreihe von Pimagidin, da es grippeähnliche Symptome und Leberhyperaktivität hervorrief. Es wurde immer schwieriger, Wirkstoffe zu finden, die gegen die Quervernetzungen vorgingen. 1991 stellte Peter Ulrich eine erneute Hypothese, einen neuen Anlauf vor. Ihm war klar, dass reaktive Carbonyle, wie Oxaldehyde eine wichtige Rolle bei Quervernetzungen von Glykationsendprodukten spielen müssten. Eine Klasse dieser Carbonyle waren Amadori-Dione. Falls solche Carbonyle tatsächlich in Querverbindungen von größerer Importanz waren, kannte Ulrich eventuell Lösungen. Man kannte damals wenigstens einige Enzyme, die bestimmte Carbonyle spalten konnten. Viele dieser Enzyme enthalten ein Vitamin namens Thiamin und sind exemplarisch im Stande Dicarbonyl-Verbindungen zu trennen. Diese Enzyme sind Thiazolium-Verbindungen. Da Thiamin in so vielen von ihnen vorkam, schrieb man ihm eine wichtige Aufgabe zu, nämlich die elektrochemische Erfassung (aktives Zentrum der Enzyme) der Carbonyle. Ein solches Werkzeug musste es auch für Amadori-Dionen geben, dachte sich Ulrich. Diese würden sich in Alpha-Diketon-Verbindungen zu Endprodukten der Glykation zusammensetzen. Alpha-Diketon-Verbindungen waren an sich recht instabil, könnten aber zu stabileren Molekülen kollabieren. Ulrich und Tony Cerami beorderten ein Gipfeltreffen mit einigen Wissenschaftlern in Manhasset in New York. Die Wissenschaftler entwarfen nach diesen Vorgaben einige Verbindungen, die auf dem Papier für Amadori-Dione funktionieren sollten und ließen sie gemeinsam mit Modell-Amadori-Dionen herstellen und testen. Bei diesen Tests unterliefen den Forschern allerdings einige Fehler, die zu überraschenden Ergebnissen führen sollten. Durch ein Überkochen der Modell-Amadori-Dionen entstanden Alpha-Diketon-Ketten, die keine Amadori-Dione hinterließen, gegen die die Thiazolium-Hemmer getestet werden sollten. Stattdessen wurden, wie sie glaubten, zerbrochene Amadori-Dione gefunden. Was aber, wenn die Carbonylgruppen, die sie fanden, keine zerbrochenen Amadori-Dione, sondern Überreste von Alpha-Diketon-Verbindungen waren. Diese Verbindungen waren fälschlicherweise beim Überkochen entstanden. Das würde allerdings bedeuten, dass die Thiazolium-Hemmer nicht die Amadori-Dione hemmten, sondern die Alpha-Diketon-Verbindungen, die aus ihnen entstanden, sogar zerstörten (nicht nur hemmten). Die Hemmer, die eigentlich nur Amadori-Dione inhibieren sollten, zerbrachen Alpha-Diketon-Verbindungen. Solche waren für Quervernetzungen der Glykationsendprodukte nötig. Es schien, als würde aus den Experimenten sogar neues Wissen über Alpha-Diketon-Verbindungen offenbart, denn die Moleküle schienen wirklich eine stabilere Form anzunehmen und für die Versteifung der Zellen verantwortlich zu sein. Außerdem hatte man direkt zu diesen Funden das passende Medikament, das selbst fortgeschrittene Glykationsendprodukte in Quervernetzungen zerfressen könnte. Die wirksamste Thiazolium-Verbindung schien N-Phenacylthiazolium-Bromid (PTB). Doch diese Tests waren Labortests. Nun musste die Substanz auch die nächsten Hürden bestehen. An Geweben funktionierte sie, an Tieren, wie Mäusen, sorgte sie für eine Halbierung der glykierten Proteine schon nach drei Wochen. Auch der Einsatz im Herz-Kreislauf-System stellte die Elastizität der Adern und des Herzens wieder her. Es gab nur ein Problem, aber keine Angst, man konnte es recht schnell lösen. PTB wurde im menschlichen Körper zu schnell zersetzt, als dass es seine wahre Kraft entfalten konnte. Deshalb wurde eine stabilere Substanz, die später den Namen Alagebrium erhielt (damals ALT-711

genannt und mit richtiger Bezeichnung: 4,5-Dimethyl-3-(2-Oxo-2-Phenylethyl) -Thiazolium-Chlorid) entworfen. Jenes war sogar noch aktiver und machte die Haut, das Herz, die Arterien und alles Gewebe jugendlich dehnbar. Unsere steifer werdende Haut ist ein von vielen assoziiertes Bild mit der Alterung. Diese konnte nun verhindert werden, wobei gleichzeitig das Herzinfarktrisiko gesenkt wurde. Da die Behörden die Alterung nun aber nicht als Krankheit anerkennen, konnten die Forscher, vorrangig Alton, ihr Medikament nur für bestimmte Krankheiten veröffentlichen. Außerdem mussten viele weitere Studien unternommen werden, um die Wirksamkeit von Alagebrium zu untersuchen. Es war erstaunlich. Rhesusaffen erhielten 60% elastischere Arterien und konnten 16% mehr Blut im Herzen aufnehmen. Allerdings ließen diese Wirkungen mit dem Absetzen des Medikaments nach und nach einigen Wochen waren ihren Arterien wieder im Zustand, in dem sie zuvor waren. Man müsste das Medikament also lebenslang nehmen. 2001 begannen Studien an Menschen. Hier sah es dann aber nicht mehr so begeisternd aus. Erfolge blieben aus, Alagebrium hatte kaum Wirkung auf die alten Testpersonen, auch wenn in manchen Fällen Positives aufgefallen war. Daher würde es vorerst nicht an den Behörden vorbeikommen. Diese ausbleibende Wirkung liegt wohl daran, dass in den anderen Tieren viel mehr Alpha-Diketon-Verbindungen für Querverbindungen verantwortlich sind als bei Menschen, was auch mit unserer Lebensspanne zu tun hat. Stattdessen sind die im Menschen am häufigsten vorkommenden Strukturen (100-mal öfter, als jede andere bisher entdeckte Struktur) in Quervernetzungen Glucosepane. Glucosepane-Brecher dürften daher den gleichen Effekt auf Menschen haben, wie Alagebrium auf Mäuse, Hunde oder Affen. Glucosepane ist sogar ein vorteilhaftes Ziel, weil es sich von den meisten Strukturen unseres Körpers abhebt, weshalb Medikamente gegen Glucosepane nicht toxisch für andere Stoffe in unserem Organismus sein sollten.

## 6.

Dieser Abschnitt wird bedauerlicherweise der letzte dieses Kapitels sein, da die Therapie gegen den Zellverlust schon in der Therapie gegen Krebs und die Telomer-Alterung vorweggenommen wurde. Was kann man also gegen Zombie-Zellen tun? Wir haben als Krankheit CMV besprochen. CMV sorgt in unseren Körpern für abgestorbene T-Zellen, die sich immer weiter häufen und unser Immunsystem beeinträchtigen. Die T-Zellen, die ich bisher Zombie-Zellen oder todesresistente Zellen nannte, werden in der Medizin unter dem Phänomen der Anergie als anergische Zellen bezeichnet. In diesem Zusammenhang ist es nur sinnvoll, eine Methode zu entwickeln, bei der die T-Zellen nicht weiter leblos und schädigend, also anergisch im Blut verbleiben, sondern zerstört werden. Die Wissenschaft kennt schon länger eine Lösung für Probleme dieser Art. So existieren sogenannte Promotoren, die an der Koordinierung der RNS-Polymerase beteiligt sind und ihr zeigen, wo sie ansetzen müssen. Aktivatoren, wie bestimmte Proteine oder, wie Aubrey de Grey schreibt, Antibiotika, UV-Licht, Zucker oder Signalmoleküle können die Promotoren aktivieren, sodass nur spezifische Gene translatiert werden, die von den Promotoren als Initiationsstelle gebraucht werden. Durch Gentherapie, die wir schon kennen, können solche Gene samt Promotoren in die Zellen eingebaut werden. In diesem Fall würde man also DNS kodieren, die bei anergischen Zellen aktiviert und transkribiert sowie translatiert wird. In Krebszellen würde diese Therapie wohl so durchgeführt werden, dass das Telomerase-Enzym als Aktivator genutzt wird und so Krebszellen zur Selbstzerstörung (Apoptose) bewegen werden. T-Zellen sind gegen apoptotische Signale jedoch ziemlich resistent, weshalb eine zweite ähnliche Methode Verwendung finden könnte. Bei dieser wird ein Gen für ein Protein in den Zellkern eingebaut, welches selbst inaktiv ist, bis ein bestimmtes Medikament in der Zelle eintrifft, welches vom Protein zersetzt wird. Das Medikament kann dadurch in der Zelle zerstörerische Stoffe freisetzen, die die anergischen T-Zellen vernichten. Da die T-Zellen jedoch einige Oberflächenrezeptoren zurückbilden, dürfte das Anpeilen ein schwieriger Prozess werden. Auch wenn die Rezeptoren KLRG1 und CD57 in Kombination anvisiert werden können, ist nicht klar, ob Zellen, die nicht zerstört werden sollen, nicht auch infiziert werden oder ob alle anergischen T-Zellen infiziert werden.

Eine zweite erfolgversprechende Methode (ohne weiter auf das Problem der Identifizierung von T-Zellen einzugehen) könnte noch die Unterdrückung der Unterdrückung der Apoptose sein. Wie wir bereits wissen, sterben die T-Zellen im Fall von CMV nicht, nachdem sie ihre Aufgabe erledigt haben. Dies liegt daran, dass ein Protein namens bcl-2 die Apoptose verhindert. Würde man allerdings DNS in die T-Zellen einbauen, die die Produktion von bcl-2 hemmt, könnten die T-Zellen sich wieder zerstören und Platz für neue T-Zellen machen.

Was generell noch zur Behandlung der Schwächung des Immunsystems zu sagen ist, liegt in der Schilddrüse. Wie schon knapp beschrieben, entstehen Leukozyten im Knochenmark unseres Körpers. Nachdem sie dort als Monozyten gebildet werden, gelangen sie unter anderem zur Schilddrüse, um dort beispielsweise zu T-Zellen ausgebildet zu werden. Die Schilddrüse schrumpft mit unserem Alter jedoch, wodurch das Immunsystem neben den Infektionen weiter geschwächt wird, falls CMV und andere Viren aufgehalten werden können. Deshalb ist es im Endeffekt auch für die Stärkung des Immunsystems nötig, Stammzellen in den Körper zu injizieren, um die Schilddrüse zu kräftigen.

Am Ende dieses Abschnitts im ersten Teil dieses Buches erwähnte ich seneszente Zellen. Auch wenn ich nur am Rande auf sie eingehe, könnten sie eine komplexere Rolle beim Alterungsprozess spielen, kommen aber nur in geringen Mengen im Menschen vor, häufen sich also erst im Alter an. Bei ihnen fehlt das Protein, das ihnen sagt, wann sie sich zerstören sollen, wenn ihre Telomere zu kurz werden. Injiziert man dieses Protein in Mäuse, so haben Wissenschaftler 2016 herausgefunden, leben diese 17 bis 42% länger und deutlich gesünder.

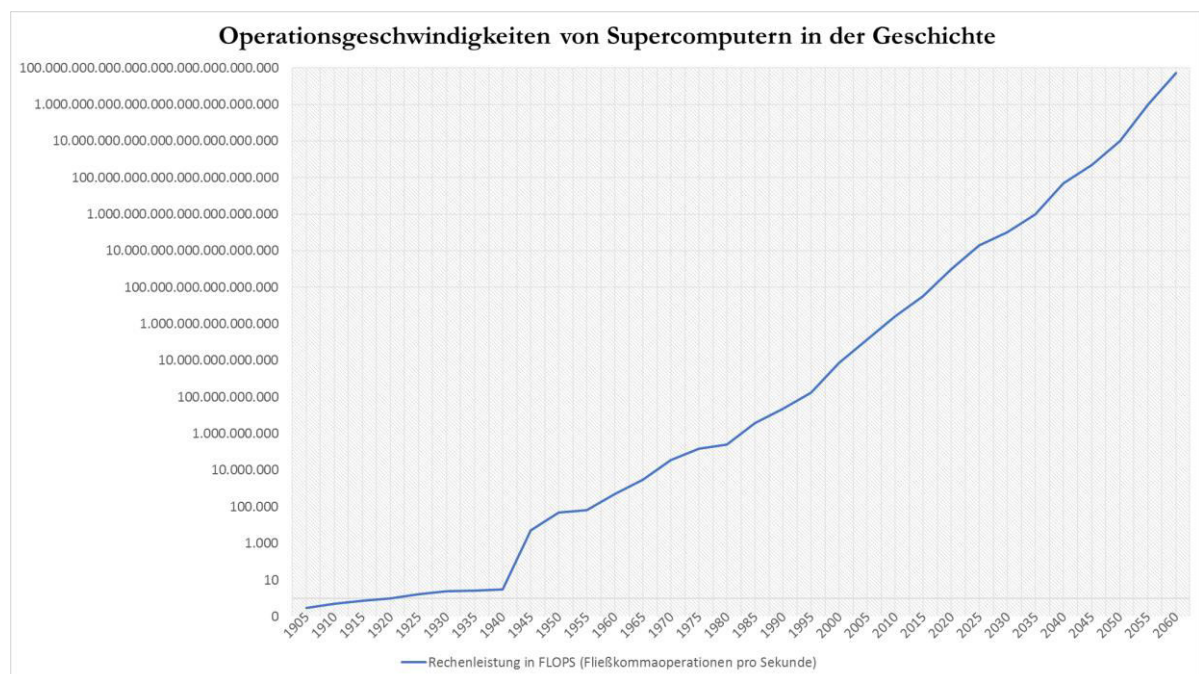
All die Methoden zur Lebensverlängerung, die hier von mir aufgelistet wurden, können in Kombination das Altern auf biologische Art weitreichend verlängern. Dabei wird der menschliche Körper verjüngt und so länger leben können. Aber ein Problem stellt sich dennoch. Während wir einige, also die sieben Punkte, die Aubrey de Grey aufgelistet hat, bekämpft werden können, können mit zunehmenden Alter neue Punkte hinzukommen, die unser Altern erneut in die Wege leiten. Durch die exponentielle Bewegung des Fortschritts, der gleich genauer erklärt wird, wird die Forschung gegen diese

neuen Alterungsfaktoren schnell genug Lösungen finden. Aubrey de Grey glaubt, dass so die Seneszenz aufgehalten und der Mensch auf unbestimmte Zeit jung bleiben kann. Im nächsten Schritt wollen wir sehen, wie man dies auf technische Weise erreichen kann und warum dies meiner Meinung nach die beständigere Alternative ist.

## Die technische Bekämpfung der Seneszenz

Die biologische Bekämpfung der Seneszenz wird den Menschen ein Leben schenken können, das viele hundert bis tausend Jahre andauern kann. Wahre Unsterblichkeit wird er jedoch erst in der technologischen Existenz finden. Für dieses Thema ziehe ich das Buch „Menschheit 2.0“ von Ray Kurzweil zurate und kombiniere seine Gedanken mit weiteren Ideen.

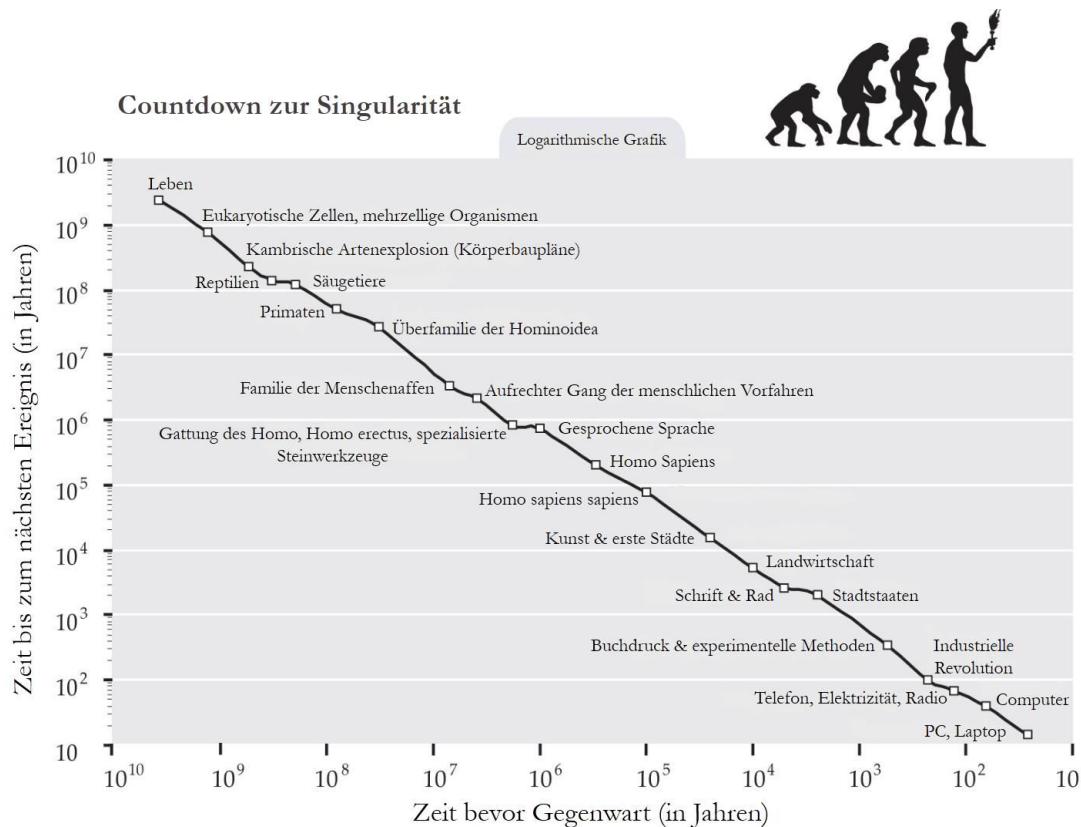
Die zentrale Theorie von Kurzweil ist die exponentielle Steigerung der Technologie hin zur Singularität, die er im Jahre 2045 erwartet. Und genau diese Theorie ist es, die einleuchtend erklären kann, warum schon heute die ersten Menschen existieren, die Unsterblichkeit erlangen werden. Natürlich ist der Begriff Unsterblichkeit in diesem Zusammenhang irreführend, denn alles hat ein Ende und wird wahrscheinlich mit unserem Universum untergehen. Präziser könnte man es formulieren, als vorerst undefiniert verlängerbares Leben, in dem man selbst entscheiden kann, wann man sterben möchte. Diese Art von Unsterblichkeit werden wir 2050 erreicht haben. Möglicherweise ist sie dann noch so teuer, dass zuerst die Milliardäre und Millionäre am Zug sind, doch der Preis wird exponentiell fallen und auch dem normalen Bürger um 2060 die Unsterblichkeit erlauben. Zuerst muss ich die These von Kurzweil aber mal untermauern, dass alles exponentiell geschieht, um den Leser zu überzeugen. In unserer Umgebung sollte nur ein kleiner Prozentsatz von Menschen den Fortschritt, den die Welt macht, wirklich bemerken. Die meisten Menschen leben heute noch ein lineares Leben, in dem alle paar Monate bis Jahre ein neues Smartphone gekauft wird, ein neuer Fernseher, ein neues Auto oder ein neuer Computer anfällig wird. Nur der, der an der Innovation mitarbeitet, kann sie auch bemerken. Wir erkennen sie schon in der Vergangenheit. Lassen sie mich das an einigen Diagrammen verdeutlichen.



Der Anstieg in der Rechenleistung unserer Supercomputer verdeutlicht, dass auch in Zukunft ein exponentielles Wachstum die Prozessoren begleiten wird. Nach heutigen Extrapolationen kann vorausgesagt werden, dass wir um 2025 herum das menschliche Gehirn in einem Supercomputer simulieren können. 2060 werden wir sogar die Gesamtheit aller Gehirne der Menschen in einem Computer simulieren können, was Künstlicher Intelligenz erlauben wird, unsere Spezies weit hinter sich zu lassen. Auf dieses Thema werden wir gleich zu sprechen kommen.

Eine der fundamentalsten Grafiken, die Ray Kurzweil aufzeigt, ist jedoch folgende.

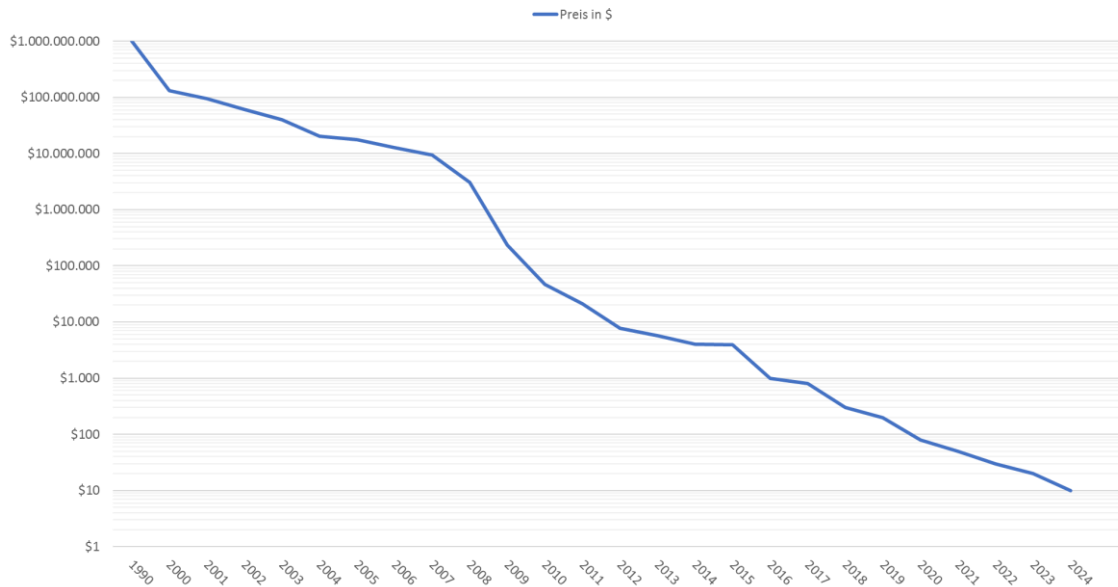




Diese Grafik ist doppelt logarithmisch und zeigt, dass die Entwicklungen auf der Erde genau zu diesem Zeitpunkt führen und hier entweder alles untergeht oder in der Singularität aufblüht. Optimisten, die wir sind, glauben, dass in der Singularität die Menschen und Maschinen koexistieren und miteinander verschmelzen werden. Heute schon beginnen wir Prothesen in unsere Körper einzubauen und bald werden einige davon besser sein, als unser biologischer Körper. Die bedeutendsten Errungenschaften der Menschheit werden laut Ray die Gentechnik, die Robotik beziehungsweise Künstliche Intelligenz und die Nanotechnologie sein. Ich denke, dass ebenso die Raumfahrt dazugezählt werden muss, die durch Elon Musk heute wieder stark vorangetrieben und uns hoffentlich in den nächsten 10 Jahren einen Flug zum Mars ermöglichen wird.

Auch andere Technologien, wie die Solarenergie folgen einer exponentiellen Absenkung im Preis, dem Swanson'schen Gesetz (Alle 10 Jahre halbiert sich der Preis für Solarmodule). Generell existiert für technische Geräte das Moore'sche Gesetz, ein essentielles Gesetz in Kurzweils Buch, das das Sinken im Preis, die Steigung in der Kapazität und die Verringerung der Größe in allen Technologien vorhersagt und bislang eine gute Prognose lieferte (ein sich selbst erfüllendes Gesetz). Erst in letzter Zeit erschienen Zweifel am Moore'schen Gesetz, da sich der Forschung nun große Hürden, die mit der Nanoskala zu tun haben, offenbaren. Aber auch dafür gibt es bereits Lösungsansätze, wie Quantencomputer, die auch ein exponentielles Wachstum erfahren oder Graphenprozessoren.

## Gensequenzierung Kostenentwicklung



Sei es der Preis der Gensequenzierung, der Preis von Transistoren, den kleinsten Bauteilen eines Computers, die Größe dieser Transistoren, die Entwicklung der Nanotechnologie, die Elektroautoproduktion als aktuelles Beispiel, die Mikrochip-Leistung oder die Lebenserwartung der Menschen mit dem Fortschritt der Medizin. Alle Felder beschleunigen ihre Entwicklung über die Zeit und werden ihr Maximum in und nach der Singularität erreichen.

Ray Kurzweil nannte die Revolutionen GNR (Genetik, Nanotechnologie, Robotik). Sie sind übergreifend und werden sich gegenseitig beeinflussen. Aktuell können wir einen Hype der Künstlichen Intelligenz erkennen. Hierzu will ich eine Einführung darin geben, was wir auf dem Gebiet der KI bereits erreicht haben.

Auf diesem Gebiet der Informatik wird versucht, die menschliche Intelligenz und das menschliche Verhalten zu automatisieren, wodurch Systeme von Computern und Robotern geschaffen werden sollen, die das menschliche Leben erleichtern können und irgendwann genau das Leben führen können, welches heute von Menschen geführt wird. Ich gehe daher davon aus, dass es irgendwann, möglicherweise schon in 50 Jahren zur Gleichberechtigung von Robotern und Menschen kommen wird. Man unterscheidet in der Informatik zwischen schwacher und starker KI. Schwache KI umgibt uns schon heute überall. So nutzen Google oder Apple Sprachsteuerungsalgorithmen, die zur schwachen KI gehören. Auch zeigen Browser bei Fehleingaben in die Tastatur oftmals Korrekturvorschläge an, die ebenso durch eine schwache KI erzeugt werden. Navigationssysteme, Expertensysteme, Zeichenerkennung, all diese Systeme gehören zur schwachen KI. Starke Künstliche Intelligenzen werden aktuell erstmals entwickelt. Zuvor verschaffte der Mensch sich Werkzeuge, die passiv eingesetzt wurden. Erstmals können Menschen aktive Werkzeuge erschaffen, die mit uns mithalten können. Sie haben die Fähigkeit zu verstehen, was sie tun und selbstständig zu lernen. Ein Irrglaube bei der Künstlichen Intelligenz ist es, dass Computer intelligenter werden, wenn sie eine höhere Rechenleistung haben. Dies zeigte schon 2002 Deep Fritz, ein Schachcomputer, der gegen den besten menschlichen Schachspieler von 2002 (Vladimir Kramnik) ein Remis erreichte, während er nur 1,3 Prozent der Rechenleistung des vorherigen Computerchampions Deep Blue besaß. Ebenso zeigte Google (Deep Mind), dass es nicht auf Intelligenz ankommt. Das Spiel „Go“, angeblich das komplexeste Spiel der Welt, wurde von ihrer künstlichen Intelligenz AlphaGo Lee 2015 gegen den europäischen Champion Fan Hui gewonnen. Das Verblüffende daran ist, dass in Go mehr Züge möglich sind, als Atome im Universum existieren, weshalb AlphaGo mit Intuition spielen musste. Es kam nicht auf Rechenleistung an und trotzdem gewann das Spiel als erstes Computersystem gegen den Go-Meister. 2017 entwickelte Deep Mind eine weitere Go-KI (AlphaGo Zero), die in nur 40 Tagen all seine Vorgänger übertraf und schon nach wenigen Tagen AlphaGo Lee in hundert Spielen zu Null besiegte. Eine weitere neue Erfindung von KI ist in einer Schwarmintelligenz ausgeführt. Das Tesla Model S Elektroauto besitzt nämlich ebenso einen Fahrassistenten und kann selbst fahren. Diese Erfindung an sich ist nichts Neues und wird auch von Google erforscht. Tesla allerdings lässt die Autos gemeinsam lernen. Eine künstliche Intelligenz in den Autos lernt autodidaktisch, beispielsweise bestimmte Kurven zu fahren. Kann ein Auto solche Kurven gut fahren, können alle anderen Autos das auch, weil sie gemeinsam lernen. Tesla hat zudem umfangreiche Schutzmaßnahmen gegen Hackerangriffe in die Fahrzeuge eingebaut. Elon Musk möchte schon 2017 ein Auto herausbringen, das ohne Fahrer von Los Angeles bis nach New York fahren kann.

Weitere gute Beispiele für künstliche Intelligenz sind Watson, ein Supercomputer des IBM, der 2011 in der Fernsehshow Jeopardy gegen seine zwei menschlichen Konkurrenten das Quiz gewann oder ein Roboter aus einem Experiment in New York, der im Folgenden beschrieben wird. In New York wurde nämlich 2015 von einigen Forschern verschiedener Institutionen ein Test mit drei Robotern durchgeführt. Allen Robotern wurde per Knopfdruck erklärt, dass sie durch Pillen stumm geschaltet waren. Einer der Roboter erhielt allerdings ein Placebo. Danach erhielten alle Roboter die Frage, welche Pille sie bekommen hätten. Alle drei Roboter wollten die Antwort »Ich weiß es nicht« abgeben, doch nur der eine Roboter, der ein Placebo erhalten hatte, konnte das sagen. Nachdem er das hörte, erkannte er, dass er sprechen konnte und

dadurch, dass er ein Placebo erhalten hatte. Er revidierte daraufhin seine Antwort. Dies erforderte, dass er gehört hatte, dass er der einzige war, der gesprochen hatte, zudem auch kombiniert hatte, dass er die Placebo Pille bekommen hatte und dass er wusste, dass er jemand anderes war, als die zwei weiteren Roboter neben ihm. Ich sehe jedoch ein, dass auch dieses Experiment kein richtiges Bewusstsein des Roboters abverlangt und nicht menschlich sein muss. Yvonne Hofstetter meint allerdings in einem Video zur künstlichen Intelligenz, die Kontrollsysteme in Computern hätten sogar schon als schwache KI eine Art Bewusstsein, da sie wissen würden, dass sie existieren und die Umwelt um sich herum verändern können. Diese Aussage zu überprüfen dürfte schwierig werden, da immernoch keine einheitliche Definition von Bewusstsein vorliegt. Aber gerade bei den ersten Ansätzen starker KI kann ein schwaches Bewusstsein kaum noch ausgeschlossen werden. Und ich persönlich bin mir sicher, dass Roboter bald so menschlich sein werden, wie wir.

Nun noch einmal zusammengefasst: Starke KI ist im Gegensatz zu den meisten heutigen KIs im Stande selbstständig zu lernen, wie die Tesla Autos, bei Unsicherheit Entscheidungen zu treffen, wie Googles AlphaGo KI, logisch zu denken, wie Watson vom IBM und sich selbst zu erkennen, also zu wissen, dass man existiert, wie der kleine Roboter aus New York.

Man sieht hiermit, dass schon heute genau solche KIs, die zur starken Sorte gehören, existieren. Es existieren viele weitere, sehr beeindruckende Künstliche Intelligenzen. Um nur wenige von ihnen zu erwähnen, so existiert zum Beispiel eine Künstliche Intelligenz die durch das Schauen von Sitcoms menschliches Verhalten vorhersehen kann und dabei oftmals richtigliegt. Es gibt künstliche Intelligenzen, die Bilder genau analysieren und daraus ein von ihnen erdachtes Video erstellen können, in dem sich alles so bewegt, wie die KI es vermuten würde. Ein Beispiel dafür sind Fotos von Menschen am Strand, die von den KIs, genau wie die Wellen des Meeres, in Bewegung gesetzt werden. Ebenso existieren KIs, die nur aus Textbeschreibungen selbst Bilder erstellen können, wie sie sich beispielsweise eine gelbe Blume vorstellen. WaveNet ist eine weitere KI, die selbst Musik und Töne erstellen kann, obwohl ihr keine Instruktionen vorliegen, was sie spielen soll, also sozusagen Kunst betreibt, die nur vom Anhören klassischer Musik herrührt.

Ganz besonders spannend finde ich das Projekt Numenta, das ich in einem anderen Artikel beschreiben werde, weshalb hier erstmal keine Informationen dazu kommen.

Die KIs hören sich schon fantastisch an, doch man sollte auch ihre Gefahren wahrnehmen. Ray Kurzweil schreibt, dass für eine Emulation des menschlichen Gehirns  $10^{16}$  Berechnungen pro Sekunde benötigt werden. Das gleiche Ergebnis erhalten Robert Freitas, Nuno Martins und Wolfram Erlhagen in ihren Berechnungen zur neuronalen elektrischen Datenrate für das menschliche Gehirn ( $5,52 \cdot 10^{16}$  Bits/sec). Außerdem wäre ein Speicher von  $10^{13}$  Bits nötig. All das ist jedoch schon existent. Sunway TaihuLight, der derzeit (2017) leistungsfähigste Supercomputer rechnet mit  $9,3 \cdot 10^{16}$  Fließkommaoperationen pro Sekunde. Sein Speicher (RAM) erfasst über  $1,31 \cdot 10^{15}$  Byte, also weitaus mehr, als das Gehirn. Das einzige Problem ist unser noch unvollständiges Wissen über das Gehirn. Die Emulation wäre rein technisch aber umsetzbar. Sie soll auch schon in den nächsten Jahren möglich werden. Auf diesem Gebiet sind in den letzten Jahren großartige Artikel aufgetaucht, die unten bei den Quellen stehen. Anders sieht es mit der Simulation des Gehirns aus, wenn wir es in einen Supercomputer hochladen wollten. Dafür sieht Kurzweil  $10^{19}$  Berechnungen in der Sekunde und einen Speicher von  $10^{18}$  Bits vor. Nun kommt die Frage auf, wieso das Ganze? Wir sprechen gerade darüber unser Gehirn in einen Computer hochzuladen. Wie sollte das gehen? Wären wir überhaupt noch wir selbst? Ray Kurzweil sieht es folgendermaßen. Er betrachtet diese Vorgehensweise rein wissenschaftlich. Demnach sind Computer nichts anderes als Gehirne. Es sollte also möglich sein unser Gehirn, unseren Verstand mit unserer Identität und allem Drum und Dran hochzuladen. Ich persönlich sehe dies etwas schwieriger. In der Philosophie existiert die Annahme der Kontinuitätstheorie. Nach dieser Hypothese sterben wir, sobald wir unsere Kontinuität verlieren. Ein Beispiel dafür ist die Teleportation. Wir werden an einem Ort zerstört, verlieren unsere Kontinuität und werden irgendwo wiederaufgebaut. Nach dieser Theorie sind wir gestorben während wir teleportiert wurden, auch wenn wir genauso zusammengebaut wären, wie im Ausgangszustand. Ich schenke dieser These Glauben und denke, dass wir unsere Gehirne nicht mit einem Mal hochladen werden. Stattdessen, und so kommen wir zur zweiten Revolution, wird die Nanotechnologie eine große Rolle spielen.

Offiziell entstand die Nanotechnologie 1959. Der theoretische Physiker und Nobelpreisträger Richard Feynman, einer der klügsten Männer jener Zeit und ebenfalls einer der Begründer des Standardmodells der Teilchenphysik, das heute in der Physik die mitunter wichtigste Rolle spielt, hielt 1959 die Rede »There's Plenty of Room at the Bottom«, was so viel bedeutet, wie »Unten ist noch viel Raum«. Feynman legt dar, dass durch miniaturisierte Computer eine sehr hohe Speicherkapazität erreicht und durch die Miniaturisierung von Kabeln die Rechenleistung erhöht werden kann, mit der Annahme, dass die Lichtgeschwindigkeit ( $299.792.458$  m/s) die höchste Geschwindigkeit im Universum ist und so nur die Strecke verringert werden kann, um Computern noch schnellere Berechnungen zu erlauben. Außerdem überlegte Feynman auch schon damals, ob es nicht möglich wäre, statt chemische Reaktionen zu verwenden, um Moleküle herzustellen, physikalische Vorgänge zu nutzen. 2004 wurde durch Robert Freitas diese Vorstellung von Feynman erstmals umgesetzt. Das Gebiet dieser Gestaltung nennt sich Mechanosynthese und wird mutmaßlich für die Massenproduktion von Nanobots später wichtiger werden. Doch neben der Umsetzung der Idee von Feynman, erschien schon 1981 ein Artikel zu seiner Rede in Bezug auf Nanoroboter, die sich selbst reproduzieren könnten. In den nächsten 35 Jahren wurde dieser Artikel mehr als 620 Mal zitiert. Er stammt von dem Pionier der Nanotechnologie Eric Drexler. Drexler nannte diese Roboter, die sich auf molekularer Ebene mechanisch zusammenbauten Assembler. In seinem Buch stellt Ray Kurzweil die Ideen von Drexler dar. Ich möchte diese nun ebenso kurz aufzeigen.

Nach Kurzweil greift Drexler eine Idee aus den 1950er Jahren auf, in der John von Neumann ein System entwarf, das sich selbst kopieren konnte. Diese Art des Kopierens sollte ebenfalls auf kinematischer Basis funktionieren, weshalb von Neumann dazu einen universellen Konstruktor, also beispielsweise einen winzigen Arm, benötigt, der Atom für Atom

zusammensetzen kann, sodass dieser sich Stück für Stück selbst nachbaut. Der Vorgang wird Replikation genannt und basiert nicht auf Science-Fiction. Zellen sind das beste Beispiel für die Existenz der Replikation. Zu jedem Zeitpunkt werden im menschlichen und in allen anderen Lebewesen DNS-Stränge synthetisiert, die nur durch Replikation so genau entstehen können. Die Biologie nutzt dazu jedoch die Chemie, indem sie Basen aufgrund chemischer Reaktionen beispielsweise in Ribosomen hineinzieht. Neben diesem universellen Konstruktor schlug von Neumann einen universellen Computer vor, der, statt der chemischen Reaktionen, dem Konstruktor vorschreibt, was er zu tun hat. Drexler verfeinert diese Idee in seine Dissertation, gibt jedoch keinen konkreten Bauplan für einen solchen Assembler. Da für jede Dissertation ein Betreuer benötigt wird, musste Drexler jemanden finden, der ihm als Mentor galt. Dieser Mann wurde Marvin Minsky, der, wie Kurzweil erklärt, auch sein eigener Mentor gewesen ist. Drexler und ein weiterer Pionier der Nanotechnologie, Ralph Merkle, appellieren an eine SIMD Architektur der Assembler. SIMD Computer oder Vektorprozessoren genannt, beinhalten einen zentralen Datenspeicher, der die Software enthält und in diesem Fall seine Befehle nacheinander an etwa eine Billion Assembler gleichzeitig übermitteln soll. Ergänzend tendiert Drexler überdies dazu, die Assembler von Verunreinigungen zu schützen, indem in ihnen ein Vakuum erzeugt wird und sie aus Diamantoid Material bestehen, die später in diesem Buch genau erklärt werden. Die Energie für seine Nanoassembler will er entweder elektrisch, chemisch oder akustisch organisieren. So nennt er beispielsweise laut Kurzweil eine chemische Mischung, die die molekularen Baustoffe, wie auch den Brennstoff zur Energiegewinnung darstellt. Ebenso nennt Kurzweil den Vorschlag, Nanobrennstoffzellen durch Glukose und Sauerstoff als Energiequelle zu verwerten.

Seit den anfänglichen Ideen und Visionen der 1950er und 1960er Jahre ist nun viel Zeit verstrichen. Diese Zeit konnte genutzt werden, um die Nanotechnologie umzusetzen und nicht nur zu theoretisieren. Auch wenn sie immernoch nicht vollständig im Alltag angekommen ist, verwenden wir sie schon in einigen Bereichen. Die Zukunft hält noch einiges mehr für die Nanotechnik bereit, als bereits erfunden. Sie wird von der Rolle einer unbedeutenden Technik, die sie heute noch einnimmt, zu der wichtigsten Rolle der Technologiebranche, wenn nicht sogar des gesamten Weltmarktes aufsteigen. Eine wichtige Sache möchte ich trotz der meiner Meinung nach positiven Wirkung der Nanotechnologie, einbringen, denn es gibt auch Skeptiker dieses neuen Gebietes der Technologie. Bislang weiß man noch wenig über das Verhalten von Nanotechnologie. Eric Drexler, der mittlerweile diesen Begriff bereut, brachte einst das Wort „graue Schmiere“ in die Welt. Daraus reimten sich viele Kritiker der Nanotechnik ein Katastrophenszenario zusammen, in dem die Nanobots sich immer weiter vermehren und die gesamte Erde zu grauer Schmiere machen. Dieses Szenario ist allerdings höchst unwahrscheinlich. Die positiven Aspekte überwiegen diese Kritik allemal. Nanotechnologie kann schon heute in Nanoversiegungen eingesetzt werden. Die Resultate sind beeindruckend. Man kann Lacke erzeugen, die es verhindern, dass Sand nass wird, dass Wände schimmeln oder Papier von Kaffeeflecken erwischt wird. Diese Partikel sind wahrscheinlich noch die primitivsten. Man muss bedenken, dass Nanotechnologie erst seit zwanzig Jahren in unsere Gesellschaft gefunden hat. Heute schon ist es mit Nanotechnologie, wie Kohlenstoffnanoröhren, möglich, Salzwasser in Süßwasser umzuwandeln. Diese alternative Methode mit Kohlenstoffnanoröhren auf Basis der Grundlagenforschung des Lawrence Livermore National Laboratory kann vielen Menschen in armen Ländern helfen. Bei dieser Methodik sollen Milliarden Kohlenstoffnanoröhren aufgerollt und die Lücken des Systems mit Silikon aufgefüllt werden. Die Röhren können das Wasser vom Salz lösen und dieses fließt sogar in einer bis zu 10.000 Mal höheren Geschwindigkeit als anfänglich angenommen durch die Nanoröhren. Damit kann die Effizienz der Salzwasseraufbereitung drastisch erhöht werden, wobei die Wissenschaftler von einer 75% günstigeren Entsalzung, als durch Umkehrosmose ausgehen. Noch neuer ist die Idee, mit Nanomaterialien Licht zu beeinflussen. Der Effekt der optischen Interferenz ist ein sehr raffiniertes Phänomen der Natur. Wie der Name schon sagt, interferieren, bei der optischen Interferenz mehrere Lichtwellen miteinander. So können verschiedene, sehr dünne Materialschichten Licht genauso zurückwerfen, dass sich die zurückgeworfenen Lichtwellen im Interferenzmuster so treffen, dass sie eine neue Farbe ergeben. Diesen Effekt kann man beispielsweise auch an Schmetterlingen, in Augen oder in Ölpfützen beobachten. Das Material an sich hat also gar nicht die Farbe, die wir Menschen sehen, die Farbe verändert sich durch die Interferenz. Ein Team um Peiman Hosseini entwickelte 2014 die Idee eine solche Interferenz auf alle möglichen Dinge anzuwenden. Schon zuvor wurde das Material, das auch dieses Team verwendete, bei CD-RWs benutzt. Diese bis zu 100.000 Mal wieder beschreibbaren CDs besitzen beispielsweise eine Silber-Indium-Antimon-Tellur Legierung, die bei Raumtemperatur fest und polykristallin ist, bei Beschuss mit einem starken Laser aber einen amorphen Zustand einnimmt. Der gleiche Effekt wird bei der optischen Interferenz verwendet, da durch ihn der Brechungsindex reguliert werden kann. Die Veränderung des Brechungsindex kann per Knopfdruck erfolgen, weil nur ein elektrischer Strom dazu benötigt wird. Es könnte dadurch bald möglich werden, Tapetenfarben in Sekundenschnelle zu verändern, Scheiben ohne Rollläden abzudunkeln oder Computerbildschirme mit dieser Technologie auszustatten. Diese Bildschirme würden keine Beleuchtung und auch viel weniger Strom benötigen. Sie werden ferner mit vielen hundert FPS laufen können. Auch können sie wie die Zukunftsdarstellungen von PC in Filmen durchsichtige Bildschirme ermöglichen und diese so dünnmachen können, wie ein Blatt Papier. Diese Technik steht schon heute zur Verfügung. Noch nicht heute zur Verfügung stehen beispielsweise Solarzellen auf Nano-Basis oder Claytronische Atome. Solarzellen auf Nano-Draht-Basis aus kleinen, wie Bäume nebeneinanderstehenden Siliziumröhren, haben bereits die Shockley-Queisser-Grenze überschritten, die den maximalen Wirkungsgrad von Solarzellen angeben sollte. Die Medizin macht ebenso, wie schon erwähnt Fortschritte in der Krankheitsbekämpfung durch Nanopartikel und Robert Freitas schrieb ein ganzes Buch über die Möglichkeiten des Einsatzes von Nanotechnik in der Medizin.

Eines der interessantesten Gebiete der Zukunft ist vermutlich programmierbare Materie. Catome oder Claytronische Atome sind ein Schritt in diese Richtung. Catome sind Roboter in Form von Würfeln, die zu der Zeit, als Kaku sein von mir zitiertes Buch schrieb etwa einen Zoll groß waren. Heute sind diese Roboter schon nur noch wenige Millimeter groß.

Die rasante Abnahme der Größe ist gleichwohl phänomenal. Catome werden mit den von Intel Forschern selbst entwickelten Softwaresprachen Meld oder LDP (Locally distributed predicates) gesteuert. Nach meinen Berechnungen sollte ihre Größe bis 2040 auf die eines Atoms reduziert werden können. Damit besäßen die Menschen die Macht alles zu formen, was sie wollen, von Smartphones zu Fernsehern, zu Möbel, zu Autos, zu Häusern, zu Flugzeugen und so weiter. Dieses Gebiet dürfte damit den Markt in Zukunft dominieren.

Diese ausführliche Einführung in die Nanotechnologie sollte reichen, um zu verstehen, warum sie in Zukunft eine so große Rolle in der Gesellschaft spielen wird. Schon heute werden viele Ansätze der Nanotechnologie zu Zwecken medizinischer Behandlungen entworfen. Nanobots werden also kaum vor etwas in unserem Körper zurückschrecken. Ein Organ dürfte aber auch für sie schwierig zu erreichen sein. Ich hatte schon erwähnt, dass das Gehirn eine Blut-Hirn-Schranke besitzt, die es vor schädlichen Stoffen im Blut schützt. Bevor ich den Stand der Nanotechnik hier erörtert habe, war die eigentliche Frage, wie sie eine Rolle spielen kann, bei den Uploads unseres Gehirns. Darauf möchte ich jetzt zurückkommen.

Aber warum müssen wir das überhaupt? Warum müssen wir unser Gehirn in Computer hochladen? Die Antwort ist simpel. Künstliche Intelligenz wird exponentiell intelligenter und uns deswegen in den nächsten Jahrzehnten weit voraus sein, wenn wir nichts dagegen tun. Es wäre im schlimmsten Fall sogar möglich, dass sie uns vernichtet. Menschen, wie Stephen Hawking oder Elon Musk warnen davor und im Fall von Elon Musk setzen sie sich auch dafür ein, dass es nicht dazu kommt. Die größte Furcht, die man hat, ist jene, dass KIs so mächtig werden, dass sie über uns regieren können. Damit das nicht passiert, müssen wir uns anpassen. Elon Musk hat dafür schon den Plan mit Neuralink, einem neuen Start-Up, unser Gehirn zu verbessern. Er kritisierte, dass die Menschen zwar einen guten Input besitzen (wir können Bilder schnell verarbeiten, Gedankengängen folgen, Schlussfolgerungen ziehen, Multitasking betreiben), doch unser Output ist miserabel (mit den Daumen auf Smartphones tippen, Sprache mit langsamer Aussprache etc.). Außerdem möchte er mit dem Unternehmen OpenAI KIs erschaffen, die für jeden zugänglich sind, um zu verhindern, dass nur wenige KIs existieren, die tatsächlich eine größere Gefahr darstellen könnten. Am Ende wird es aber darauf hinauslaufen, dass wir unser Gehirn erweitern müssen, um mit den KIs mitzukommen.

Heute existieren schon einige Ansätze das Gehirn zu scannen. Es gibt EEGs, FMRI, ECOG, LFP und einiges mehr, um unser Gehirn genau zu beobachten. Leider sind sie alle noch nicht perfekt und verbessern unser Gehirn auf keine Weise, sodass es konkurrenzfähig gegenüber KIs wird. Dieser Aufgabe möchten sich beispielsweise Neuralink, Kernel oder eventuell Synchron stellen. Der Vorschlag von Robert Freitas, der von Kurzweil dargestellt wird, besteht nun darin, Nanobots in das Gehirn zu schicken, um es zu scannen. Diese Methode müsste nicht invasiv sein. Es könnten Nanobots im Blutsystem des Gehirns herumschwimmen und dort scannen. Die größte Schwierigkeit dieser Methode ist die Blut-Hirn-Schranke. Außerdem ist diese Methode nur für den Upload des Gehirns nützlich, nicht aber, wenn wir der Kontinuitätstheorie folgen. Was wir tun müssen, um unser Gehirn zu erweitern, ist das *stetige* Virtualisieren von Neuronen durch Nanobots. Der Prozess muss langsam erfolgen, damit die Kontinuität erhalten bleibt. So werden wir in zehn Jahren oder vielleicht auch in einem Jahr unser Gehirn langsam mit Nanobots füllen und so unser Gehirn verbessern und mit dem Internet verbinden können. Dies wird uns die technische Unsterblichkeit ermöglichen, auf die ich in diesem Teil hinauswollte. Natürlich ist diese Methode relativ invasiv. Lassen sie mich also nun endlich auf die Hürde der Blut-Hirn-Schranke (BHS) eingehen, die sich bei invasiven Methoden weiterhin stellt.

Die BHS ist ein Schutzmechanismus des Gehirns vor beispielsweise Viren oder Giften, die nicht in das Gehirn gelangen dürfen. Wie durch den Namen angedeutet, liegt die Blut-Hirn-Schranke als Barriere zwischen den Blutgefäßen im Gehirn und den Nervenzellen. Wesentliche Bestandteile der BHS sind Endothelzellen, Perizyten und Astrozyten. Astrozyten gehören zu den sogenannten Gliazellen, die als Bindegewebe und zur Zellernährung dienen und etwa 10- bis 50-mal häufiger als Neuronen im Gehirn vorkommen. Sie decken mit ihren Endknöpfen die Kapillargefäße zu 99% ab und bieten mechanischen Schutz für solche. Perizyten sind ebenso Bindegewebszellen, die durch Zusammenziehen und Ausdehnen den Blutfluss in den Kapillaren beeinflussen können. Die innerste Schicht, die die Blutkapillaren erst ausmacht und umgibt, sind die Endothelzellen, die durch die schon beschriebenen Tight Junctions miteinander verbunden sind. Die Tight Junctions bewirken außerdem einen transendothelialen Widerstand von etwa 3000 Ohm/cm<sup>2</sup>. Die Endothelzellen sind die eigentliche Barriere der BHS. Die Endothelzellen und die Perizyten sind von einer Basalmembran umgeben. Insgesamt wird die BHS deshalb durch Endothelzellen, Basallamina (Basalmembran) der Endothelzellen, Perizyten, Basallamina der Perizyten und den Astrozyten gebildet. All diese Schichten müssen von Stoffen durchquert werden, die vom Blut ins Hirn gelangen sollen. Da das Gehirn eines der wichtigsten Organe im Körper ist, ist es verständlich, dass die BHS sehr effizient ist und nur wenige Stoffe durchlässt. Dieser Weg kann unterschiedlich bestritten werden. Beispielsweise können lipophile, also fettlösliche Stoffe einfach via Diffusion durch die BHS gelangen, da die Zellmembranen Lipidmembranen (Fettmembranen) sind. Einige solcher lipophilen Stoffe sind Sauerstoff, Kohlendioxid, Schlafmittel, Alkohol oder Heroin. Im Fall von Heroin, ist erwähnenswert, dass dieser Stoff eine Modifikation (Di-Acetylierung) des herkömmlichen Morphins ist. Heroin ist fettlöslicher als Morphin und wird daher 25-mal besser vom Gehirn aufgenommen. Ein anderer Weg, welchen die Natur nutzt, um die BHS zu durchqueren, sind Transportproteine. Die Transportproteine befinden sich in den Membranen der Endothelzellen, also direkt an den Wänden der Blutkapillaren. Dort fangen sie Stoffe, wie Glukose, Aminosäuren oder Ionen ab und bringen sie quasi ins Gehirn (Influx). Ein Beispiel für dieses Transportsystem ist D-Glucose. Sie wird von dem Transporter GLUT-1 aufgenommen und dann ohne Energieverbrauch, sondern nur durch ein Konzentrationsgefälle zum Nervensystem transportiert. Ein anderer indirekter Transport findet durch Proteinkanäle an der Zellmembran statt. Diese Kanäle, zum Beispiel aus Aquaporinen, ermöglichen Wasser einen schnellen Transport ins Gehirn. Auch Glycerin kann durch solche Kanäle (hier allerdings Aquaglyceropore) durch die

Zellen gelangen. Es gibt dennoch einen weiteren Weg für Wasser und Glycerin in das Nervensystem einzudringen. Auch wenn nämlich die Tight Junctions sehr dicht sind, so lassen sie doch kleine polare Verbindungen diffundieren. Zu diesen Verbindungen gehören eben auch Wasser und Glycerin.

Kommen wir nun dazu, wie die BHS von Nanobots überwunden werden kann. In dem Buch Menschheit 2.0 werden ein paar Szenarien vorgeschlagen, die Blut-Hirn-Schranke zu umgehen oder zu durchbrechen, um Nanobots einzuschleusen. Der erste Vorschlag von Kurzweil wären Nanobots, die so klein sind, dass die BHS sie nicht erkennen würde. Dafür müssten sie einen Durchmesser von unter 20 Nanometern haben, etwa so groß, wie heutige Transistoren. Kurzweil betont jedoch die größenbedingte technische Einschränkung solcher Nanobots. Er geht dennoch nicht weiter darauf ein, wie beschränkt die Nanobots in dieser Größe wären. Ich gehe davon aus, dass man bis 2035 auch in solch kleine Nanobots große technische Vielfalt verbauen kann. Eine weitere Möglichkeit wäre ein Roboterarm, der tatsächlich schon länger in so kleinen Maßstäben produziert werden kann. Dieser könnte vom Nanobot aus durch die BHS ins Nervensystem reichen. Das Ganze wäre aber nur eine Zwischenlösung. Kleine Nanobots, die ins Gehirn gelangen können, könnten auch Signale zu größeren Nanobots außerhalb des Gehirns senden. Dies wäre eine Möglichkeit, falls die technische Vielfalt in kleineren Nanobots doch ausbleibt. Robert Freitas schlug überdies zur BHS vor, sie durch Diamantiod-Nanobots zu zerstören und nach dem durchschlüpfen, wieder zu reparieren. Die BHS könnte komplett umgangen werden, indem man Nanobots direkt ins Gehirn injiziert. Meiner Meinung nach ist das aber eine zu kostspielige Methodik, weil wahrscheinlich ein Arzt oder andere Ausgebildete die Injektion übernehmen müssten. Zudem gibt es viele weitere Mittel, die die BHS kurzfristig durchlässiger machen, wie Bluthochdruck, Infektionen, Entzündungen, bestimmte Proteine, hohe Konzentrationen von bestimmten Substanzen, Mannitol, Arabinose, sowie Mikrowellen und andere Strahlungen. Auf Mannitol möchte ich noch kurz genauer Eingehen. Forschungsergebnisse zeigen, dass sich durch das Spritzen von Mannitol in die Halsschlagader die Endothelzellen zusammenziehen und hierdurch die Tight Junctions auseinandergezogen werden. Dadurch steigt die Durchlässigkeit der BHS für größere Moleküle. Dies könnte auch für etwas größere Nanobots genutzt werden, die in diesem Fall möglicherweise trotzdem klein genug sind, um durch die Tight Junctions in das Gehirn zu gelangen.

All diese Strategien lassen jedoch meiner Meinung nach etwas außer Acht. Bevor die Nanobots die BHS durchqueren können, müssen sie die BHS erst einmal targetieren, also nur dort ansetzen und nicht schon zuvor mit anderen Zellen im Körper reagieren. Um das zu erreichen, benötigt man einen Stoff der nur an die BHS binden kann, weil nur an der BHS irgendein Stoff existiert, der nirgendwo sonst im Körper vorkommt. Ein solcher Stoff könnte in den Tight Junctions liegen. Tight Junctions kommen im sogenannten kontinuierlichen Endothel und an Epithelzellen vor. Epithelzellen allerdings sind durch ihre Basalmembran vom Bindegewebe getrennt und enthalten keine Blutgefäße. Das bedeutet, dass die Nanobots im Blutkreislauf nicht auf die Epithelzellen stoßen werden. Es bleiben die Endothelzellen, also die Zellen, die das Blutgefäßsystem zusammenhalten. Endothelzellen machen im Körper etwa 1 Kilogramm Gewicht und damit etwa 10 Billionen Zellen aus, doch es gibt unterschiedliche Formen von Endothelzellen. Denn nur im Gehirn existieren kontinuierliche Endothelzellen, die durch Tight Junctions miteinander verbunden sind. Damit existieren auch Tight Junctions nur im Gehirn. Die Tight Junctions (Zonulae occludentes) verbinden die Endothelzellen so nahe, das beinahe kein Stoff durch sie hindurchgelangt. Proteine der Tight Junctions sind beispielsweise:

- Occludin
- Claudin I
- E-Cadherin
- ZO-1 (Zonula Occludens 1)
- JAM-1 (Junctional Adhesion Molecule 1)
- Catenin
- Cingulin
- Aktin

An die genannten Proteine könnten die Nanoroboter binden.

Eine erste Idee, um die Blut-Hirn-Schranke zu targetieren, wäre es, Nanobots zu erschaffen, die mit den Tight Junctions reagieren. Es wurde schon 1999 von Erika S. Wittchen und ihren Kollegen gezeigt, dass ZO-2 Proteine in vivo an ZO-1 und Occludin binden. Alle drei kommen ausschließlich an Tight Junctions vor. Wenn nun also ein ZO-2 Molekül an unsere Nanopartikel binden würde, könnte es dafür sorgen, dass die Nanopartikel im Endothel des Gehirns ankommen. Zonula Occludens sind leider recht groß bzw. schwer (220.000 Dalton), weshalb die Nanopartikel möglicherweise gespritzt werden müssten. Glücklicherweise bestehen die ZO Proteine aus einem C-Terminus, also am Ende aus einer Carboxygruppe (COOH), an die möglicherweise unsere Nanopartikel binden können. Dann würden ZO und Nanopartikel an die Tight Junctions im Gehirn binden, wo nun das nächste Hindernis bevorsteht. Nun müssen die Nanopartikel die BHS überwinden. Dafür würden nun weitere Liganden benötigt werden, was allerdings eingespart werden kann, wenn man einen Stoff finden würde, der beides zugleich kann. Ein Stoff, der die BHS targetieren und auch die Tight Junctions weiten kann. Erfreulich ist, dass solch ein Stoff tatsächlich schon entdeckt wurde.

Um die Blut-Hirn-Schranke zu targetieren, können nämlich Tight-Junction Modulatoren verwendet werden, die die Peptide der Tight Junctions modulieren und die Endothelien daher in ihrer Permeabilität erhöhen können. Ein möglicherweise nützliches Peptid ist OCC2, das von der zweiten Schleife eines Occludin Proteins stammt und selektiv an die zweite Domäne des Occludins bindet sowie den transendothelialen Widerstand von etwa 6000 Ohm/cm<sup>2</sup> auf 900 Ohm/cm<sup>2</sup> reduziert, sodass parazelluläre Stofftransporte erleichtert werden. Allerdings ist laut Facharbeiten hierzu zu betrachten,

dass OCC2 mit einer Schutzgruppe synthetisiert wurde, die durch kovalent an Thiolgruppen der Zystein Rückstände des Peptids gekoppeltes Acetamidomethyl gebildet wird, welches die Hydrophilie des Peptids erhöht und die Bildung von Disulfidbrücken vorbeugt. Ohne diese Schutzgruppe, ergaben sich mit OCC2 keine Einwirkungen auf die Tight Junction Verbindungen. Außerdem ist unklar, bei welcher Konzentration in Lösung das Peptide am effektivsten ist, denn es ist nicht wasserlöslich. Die Bestätigung für die Erhöhung der Permeabilität von Zellen durch OCC2, ergab sich für die Forscher bei der Untersuchung von neugeformten A6 monomolekularen Lagen. Sie zeigten, dass bei einer zehnfachen Reduzierung des transendothelialen Widerstands von 2500 Ohm/cm<sup>2</sup> auf 250 Ohm/cm<sup>2</sup> auch die Permeabilität für Stoffe, wie Mannitol, Inulin oder von Dextranen mit einer molaren Masse von 3000 bzw. 40.000  $\frac{g}{mol}$  um das zehnfache steigt. Besonders erstaunlich ist die Beobachtung, dass Dextrane von 40.000  $\frac{g}{mol}$ , deren Permeabilität durch Zellen eigentlich bei null liegt, nun mithilfe von OCC2 durch die zelluläre Barriere gelangen können. OCC2 ist zudem nicht toxisch für Zellen und verursacht keine morphologischen Veränderungen in Epithelzellen. Im Bericht "A Synthetic Peptide Corresponding to the Extracellular Domain of Occludin Perturbs the Tight Junction Permeability Barrier" von Vivian Wong und Barry Gumbiner wurde außerdem angemerkt, dass OCC2 nur ein Ausgangspunkt ist, um mit mehr Forschung neue Stoffe zu finden, die ebenfalls die Tight Junctions öffnen können. Dies könnte durch die genauere Untersuchung von Occludin möglich werden, anhand dessen man die passenden Strukturen erarbeiten kann. Im „Handbook of Biologically Active Peptides“ von 2013, bearbeitet von Abba J. Kastin wird diese Struktur kurz beschrieben. Es besagt, dass Occludin vier transmembrane Helix förmige Domänen und zwei extrazelluläre Schleifen besitzt, wobei jede Schleife 44 Säurerückstände beinhaltet. Außerdem besitzt Occludin fünf weitere Domänen, intrazellulär und extrazellulär, die von den transmembranen Domänen unterbrochen werden und in A bis E eingeteilt sind. Die E Domäne bindet beispielsweise ZO-1 und liegt im Zytoplasma. Die zwei Schleifen verbindet eine kurze intrazelluläre dritte Schleife. Und hinzu kommen am N- und C-Terminus lange Ketten.

Nun kennen wir einige Möglichkeiten die BHS zu überwinden. Das Ziel ist nun aber nicht nur das Überwinden, sondern das virtualisieren des Gehirns. Nachdem die Nanobots die BHS überwunden haben, müssen sie das Gehirn infiltrieren und sich beispielsweise an die Synapsen der Neuronen klammern, sowie selbst ein eigenes Netz im Gehirn spinnen. So können die Nanobots Neuronenaktivität feststellen und sich im eigenen Netz schnell darüber austauschen und auch Neuronenaktivität erzeugen und hemmen, indem sie selbst in Synapsen eingreifen. Damit dies präziser verstanden wird, möchte ich diese Herangehensweise detailliert erläutern.

Neuronen übertragen Signale über Synapsen. Für die Kreation einer Verbindung zwischen Gehirn und Internet sind genau diese Vorgänge von großer Bedeutung, da sie anzeigen, was die Person gerade denkt und was sie somit in einer virtuellen Welt oder durch Telekinese gerade tun möchte. Es gibt zwei Übertragungsarten zwischen Nervenzellen. Eine ist die chemische, eine die elektrische synaptische Übertragung. Die elektrische Übertragung ist die schnellere Variante. Die präsynaptische Zelle (vor der Synapse) ist mit der postsynaptischen Zelle (nach der Synapse) durch einen Verbindungskanal (Gap Junction) im Zytoplasma verbunden. Diese Verbindungskanäle bilden sich durch die ansonsten sehr geringe Spaltbreite von 2 bis 3,5 Nanometern zwischen den Synapsen. Durch diese Verbindungskanäle werden die elektrischen Signale ohne Verzögerung verschickt und können sogar bidirektional, also in beide Richtungen der verbundenen Zellen ablaufen. Dies ermöglicht schnelle Reaktionen, die allerdings keinen Einfluss auf das Verhalten haben, denn die Signale können nur erregende und keine hemmenden Signale sein und es ist keine Modifikation der Nervenkommunikation möglich. Einfacher sieht es mit dem Abfangen bei chemischen Übertragungen aus. Leider ist der Aufbau hier nicht mehr so unkompliziert. Zwischen der präsynaptischen Zelle und der postsynaptischen Zelle besteht hier keine kontinuierliche Verbindung, sondern ein sogenannter synaptischer Spalt von 20 bis 40 Nanometern Breite. Zuerst wird auch bei dieser Übertragung ein elektrisches Signal von der präsynaptischen Zelle gesendet. Jedoch wird dieses schnell umgewandelt. Die vom Neuron oder auch außerhalb des Somas synthetisierten Transmitter, also die Stoffe, die zwischen Prä- und Postsynapse ausgetauscht werden, liegen nach ihrer Verpackung in Vesikel und ihrer Abschnürung vom Golgi-Komplex gebunden an Aktinfilamente in der präsynaptischen Endigung (Endknöpfchen) vor. Durch die Verpackung in Vesikel ist es möglich, dass gleichzeitig verschiedene Transmitter und Peptide ausgeschüttet werden können. Dies sorgt dafür, dass Transmitter und neuroaktive Peptide an postsynaptische Rezeptoren andocken können.

Wenn beispielsweise eine Depolarisation im Neuron, durch ein Aktionspotential, also eines elektrischen Potential stattfindet, dann öffnen sich an der präsynaptischen Endigung spannungsbedingte Ionenkanäle (genauer Calciumkanäle). Dadurch strömt Ca<sup>++</sup> in die Nervenzelle, bis die Depolarisation endet. Somit gelangt sehr viel Ca<sup>++</sup> in die präsynaptische Endigung und sorgt für eine Transmitterfreisetzung in nur 0,2 Millisekunden. Wie funktioniert dies nun genau? Zuerst sorgt das Calcium für eine Ablösung der Vesikel von den Aktinfilamenten, sodass sie sich frei bewegen können. Zuvor sind die Vesikel durch nicht-phosphoreliertes Synapsin I an die Filamente, die man sich wie Stäbe vorstellen kann, gebunden. Nun findet eine Phosphorelierung des Synapsin I, bedingt durch die Ca<sup>++</sup>/Calmodulin Kinase statt. Das Enzym CaM Kinase II ist inaktiv solange kein Ca/Calmodulin es aktiviert. Danach kann es im autophosphorelierten Zustand weiterhin aktiv bleiben (es hat quasi ein Gedächtnis), ohne dass Calcium vorhanden ist. Außerdem ist Calcium auch für eine GTPase-Aktivität verantwortlich, die dafür sorgt, dass sich Rab-Proteine, die an der Vesikeloberfläche vorkommen, teilen und so die Fusion von Vesikeln mit der Endknöpfchenmembran ermöglichen. Durch die Verschmelzung mit der Membran entstehen Fusionsporen die durch Synaptotagmin und Synaptophysin gebildet werden. Es öffnen sich die Vesikel und lassen die in ihnen gespeicherten Transmitter frei in den synaptischen Spalt. Ein Ansatz, die Transmitter nun zu identifizieren, die in von den Synapsen ausgeschüttet werden, um zu erkennen, was der Mensch gerade dachte, läge darin, beispielsweise eine Kohlenstoffnanoröhre an den synaptischen Spalt anzulegen. Diese könnte die Transmitter, wie Acetylcholin, Dopamin, Norepinephrin, Epinephrin, Histamin, Serotonin, Glutamat, Asparat, Gamma-Amino-

Buttersäure, Asparaginsäure oder Glycin einziehen und an einen Rezeptor im Nanobot schicken, der daraufhin ein Signal abgibt, das ins Internet versendet wird. Falls man sich in einer virtuellen Realität aufhalten würde, würden zusätzlich Nanoroboter Motoneuronen hemmen müssen, doch die Hemmung allein reichte nicht aus, da die Nanobots ebenfalls wissen müssen, welche Bewegungen sie in die virtuelle Realität übersetzen müssen. Eine andere Möglichkeit dies zu erfahren, wäre die Analyse der Calciumkanäle. Diese Kanäle würden nur geöffnet werden, falls ein präsynaptisches Signal ankommt. Die Überwachung könnte beispielsweise von Diamantoiden durchgeführt werden. Ray Kurzweil schreibt auch, dass bereits das Max-Planck-Institut Neuronentransistoren kreiert hat, die sowohl die Aktivität eines Neurons erkennen, also auch Signale auslösen und unterbinden können. Durch die Überwachung alleine würde kein Einfluss auf das Gehirn genommen werden. Die Nanopartikel können auf einfachste Weise auf dem Schlüssel-Schloss-Prinzip basieren und dem aus der Natur bekannten Ligand-Rezeptor-Paaren gleichen. Liganden können dabei auch Ionen sein, weshalb die Möglichkeit bestünde, dass die Nanopartikel als Rezeptoren für die Calcium Ionen in der Nähe der Calciumkanäle genutzt werden können. Dabei müsste der Rezeptor des Nanopartikels sehr schwach sein, sodass das Calcium direkt in die Zelle strömt, wenn sich die meist spannungsbedingten Calciumkanäle öffnen. Die verlorene Ladung könnte der Indikator dafür sein, dass die Synapse ein Signal geschickt hat. Um sicher zu gehen, empfehlen sich mehrere Rezeptoren an der Oberfläche des Nanopartikels.

Nun zurück zur ersten Herausforderung, der Hemmung von Motoneuronen. Hierbei steht vorerst die Frage im Raum, wie man Nervensignale unterdrücken kann, die vom Gehirn aus durch das Rückenmark in den Körper geleitet werden. Um sich in der virtuellen Realität zu bewegen, jedoch im realen Leben nicht auch, muss ein sehr guter Unterdrückungsmechanismus geschaffen werden, der alle motorischen Signale aus dem Gehirn während einem Besuch in der virtuellen Realität unterbindet. Ein natürliches Vorbild dafür bildet die Schlafparalyse, nicht zu verwechseln mit der Schlafstörung. Die Schlafparalyse sorgt während des Schlafens für eine Lähmung der Skelettmuskulatur durch die Hemmung der Motoneuronen in Hirnstamm und Rückenmark. Ausgelöst wird dieser Prozess durch die Brücke im Hirnstamm. Dadurch bewegen wir unsere Glieder, während wir im REM-Schlaf träumen normalerweise nicht. Dieses Prinzip könnten die Nanobots technisch anwenden. Zuerst wird hier darauf eingegangen, wie man die Hemmung der Motoneuronen erreichen kann, folgend, wie die Nanobots erkennen können, dass sie Motoneuronen hemmen sollen und nicht an anderen Neuronen sitzen, die nicht gehemmt werden sollen.

Der pontine inhibitorische Bereich (PIB, im englischen PIA) im Gehirn aktiviert durch spezifische Signale retikulospinale Systeme, die zu einer Hyperpolarisierung der Motoneuronen führen. Die Hyperpolarisation sorgt dann für die Atonie, also die Lähmung der Skelettmuskulatur. Im Buch „Principles and Practice of Sleep“ von Meir Kryger, Thomas Roth und William Dement wird beschrieben, dass frühe Ansätze zur Regulierung der Muskeln während des REM-Schlafs zeigten, dass Glycerin und GABA (Gamma Amino Buttersäure) die Transmitter sind, die durch Carbachol veranlasst auf Motoneuronen zur Hyperpolarisierung gefeuert werden. Ein weiterer Befund war, dass Neuronen in der kaudalen Medulla, angrenzend an den Nucleus ambiguus, der im Tegmentum der Medulla oblongata liegt, für die Hemmung von Motoneuronen im REM-Schlaf verantwortlich sind. Diese innervieren die Muskeln des Kehlkopfes (Larynx) und des Rachens (Pharynx). Zudem sind Norepinephrin und Serotonin, Monoamine, die Motoneuronen anregen und deshalb während der REM-Phase nur stark reduziert freigesetzt werden. Die Nanobots müssten somit einfach Hyperpolarisationen in Motoneuronen auslösen. Hyperpolarisationen finden dann statt, wenn dem Zellinneren der Neuronen positive Ladungsträger, wie  $\text{Na}^+$  oder  $\text{K}^+$  entzogen werden. Dadurch wird das Zellinnere, das im Ruhezustand eine Spannungsdifferenz von  $-70$  mV aufweist, noch negativer. Mit der Hyperpolarisation geht immer ein inhibitorisches postsynaptisches Potential (IPSP) einher. Beispielsweise erhöht GABA die Leitfähigkeit der subsynaptischen Membran für Chlorid- oder Kaliumionen. Dabei kann durch ein an Chlor angenähertes oder ein Mischpotential von Chlor und Kalium die Membran hyperpolarisiert werden. Die Hyperpolarisation umfasst eine Spannungsänderung von  $10$  bis  $15$  mV vom Ruhepotential (also von  $-70$  mV auf etwa  $-80$  bis  $-85$  mV), während eine Depolarisation sogar eine Änderung von  $50$  bis  $60$  mV erzeugt. Solche eine Hyperpolarisation könnten die Nanobots mit Kohlenstoffnanoröhren hervorrufen, die die positive Ladung im extrazellulären Raum aufnehmen und so dafür sorgen, dass mehr positive Ladung von innen nach außen kommt.

Zunächst steht nach wie vor die Frage im Raum, wie die Nanobots überhaupt erkennen, dass sie an Motoneuronen sitzen und diese hemmen sollen. Dabei soll hier gar nicht auf die Signalübertragung vom Internet auf die Nanobots eingegangen werden, sondern vorerst darüber, wie die Nanobots selbst erkennen können, dass sie im Bereich von Motoneuronen sitzen. Meine erste Idee war, die Neuronen über ihre Oberflächenrezeptoren zu unterscheiden. Mithilfe dieser Methode könnten die Zellen genau identifiziert werden, solange man die Oberflächenrezeptoren genau einem Zelltyp zuordnen kann. Ein Beispiel für einen speziellen Neuronenrezeptor ist Calbindin-D28k, der in Purkinjezellen, die in der Kleinhirnrinde liegen und in neuroendokrinen Zellen (die Hormone ausschütten) exprimiert wird. Für Motoneuronen existieren beispielsweise Marker, wie OLIG2 (Oligodendrocyte transcription factor), der im Rückenmark zur Identifizierung von Motoneuronen und Oligodendrozyten verwendet wird. In Zukunft müssen allerdings zuvor noch viele weitere spezifische Oberflächen Marker in der Immunhistochemie entdeckt werden, durch die die Neuronen besser unterschieden werden können. Eine andere Methode, den Nanobots verständlich zu machen, wo sie sich befinden, liegt darin, ihre Position im Gehirn zu analysieren und dadurch ihnen ihre Aufgabe zuzuweisen. Das kann getan werden, indem man das Gehirn einmal scannt und den Nanobots Nummern zuweist, ist allerdings umständlicher als die erste Methode und könnte durch stetige Verschiebungen der Nanobots im Gehirn nicht funktionieren, es sei denn, sie würden sich an die Neuronen klammern und ihr Neuron für immer behalten.

Zu erwähnen ist ebenfalls, dass Motoneuronen einige tausend Synapsen besitzen, die womöglich einzeln gehemmt werden müssen, sodass es zu einer hohen Anzahl an Nanobots kommen würde und das Ganze verkompliziert.



Wir haben nun gesehen, dass Nanobots, die in unser Gehirn integriert werden und unsere Gedanken verfolgen können. Die Virtualisierung unseres Verstandes muss nun dadurch erfolgen, dass einzelne Neuronen nach und nach in Computern simuliert werden und nicht mehr wirklich im Gehirn aktiv sind. Stattdessen sorgen die Nanobots dafür, dass die vom Computer simulierten Neuronensignale im richtigen Gehirn umgesetzt werden. Schließlich wird unser gesamtes Gehirn nicht mehr von unseren Neuronen gesteuert, sondern von simulierten Neuronen. Dann sind wir nur noch im Internet existent und denken bloß, dass wir unser wahres Gehirn nutzen. So stelle ich mir den Übergang vor. Ein noch aggressiverer Vorgang wäre es, die Neuronen einfach durch Nanobots zu ersetzen. Der Effekt bleibt derselbe. Die Schwierigkeit ist aber gerade das wichtigste Glied dieser Argumentation. Wir müssen es meistern, Neuronen zu simulieren. Im Neocortex scheint dies möglich durch hierarchische Hidden Markov Modelle. In diesem neuen, etwas komplexeren Teil des Gehirns bilden etwa hundert Neuronen Mustererkenner, die bestimmte Strukturen erkennen, beispielsweise bestimmte Linien. Wird vom Auge solch eine Linie gesehen, bestätigen Mustererkenner die Sichtung. Im Neocortex gibt es um die 300 Millionen Mustererkenner, weshalb es schon einfacher ist, den Neocortex so zu simulieren, als alle Neuronen einzeln.

Ich habe bisher viel über das Gehirn geredet, da es eine so zentrale Rolle in der technischen Unsterblichkeit und allgemein in Zukunft spielen wird. Ebenso wird aber unser Körper ersetzt werden, wodurch die Menschen zu Gestaltenwandlern werden. Dieser Prozess wird erst durch Nanoroboter in den Blutbahnen eingeleitet, die das Immunsystem unterstützen. Fortan werden Varietäten von Nanobots in unsere Körper geschickt, welche nicht nur unsere Gesundheit schützen, sondern ebenfalls unseren Körper, wie Prothesen, verbessern. Vorschläge für Nanobots, die sich in den Blutbahnen allein bewegen und so das Herz überfällig machen, weshalb wir theoretisch ohne es weiterleben könnten, oder Respirozyten, die unsere Lungen ersetzen können und gleichzeitig ermöglichen über lange Zeiträume nicht atmen zu müssen, wurden schon in Erwägung gezogen. Wie ich schon kurz belegt habe, existieren derzeit Forschungen an Programmierbarer Materie, mit der wir uns in den 2050er Jahren unsere Körper ersetzen können. Hierdurch erreichen wir nicht allein eine höhere Art der Unsterblichkeit, sondern genauso Unverwundbarkeit, die zuvor vielleicht schon im Ansatz existierte, weil Nanobots Wunden ziemlich schnell schließen werden können. Unser Verstand wird im virtuellen Internet verbunden sein und sich stetig weiterentwickeln. Wir werden eine Gehirn-Computer-Verbindung zu fast allen Gegenständen und Personen besitzen, wodurch Telepathie und Telekinese Realität werden. Darin wird unsere Unsterblichkeit und unsere Zukunft liegen.

Und aus diesen Gründen, die ich bis hierhin genannt habe, gehe ich fest davon aus, dass ich, sollte ich zuvor nicht durch Außerplanmäßiges sterben, unsterblich werden werde. Ich bin aus denselben Gründen auch sicher, dass uns die Forschungen der Gerontologie nicht sehr weit auf diesem Weg begleiten werden. Wenn 2030 erste biologische Wege zur Unsterblichkeit eröffnet werden, werden schon 2050 die ersten technischen folgen. Für manche, die zu dieser Zeit über siebzig Jahre alt sind, werden die zwanzig Jahre der biologischen Verjüngung nützlich sein, für die meisten von uns dürfte die technische Unsterblichkeit dennoch mehr bieten.

## Quellen

1. [https://www.youtube.com/watch?v=\\_NexbXXwkZY](https://www.youtube.com/watch?v=_NexbXXwkZY)
2. <https://www.welt.de/gesundheit/article160308146/Das-Herz-aus-dem-3D-Drucker.html>
3. <https://deutsche-wirtschafts-nachrichten.de/2013/12/28/wissenschaftler-zuechten-kuenstliche-herzen-und-lungen/>
4. <https://de.wikipedia.org/wiki/Citratzyklus>
5. <https://de.wikipedia.org/wiki/Maillard-Reaktion>
6. Michio Kaku: Physik der Zukunft. Rowohlt. City University of New York 2013, S. 230-235
7. Michio Kaku: Physik der Zukunft. Rowohlt. City University of New York 2013, S. 197-199
8. Michio Kaku: Physik der Zukunft. Rowohlt. City University of New York 2013, S. 277-281
9. Aubrey de Grey, Michael Rae: Niemals Alt! So lässt sich das Altern umkehren. Fortschritte der Verjüngungsforschung. Transcript Verlag, Bielefeld 2010
10. Raymond Kurzweil: Menschheit 2.0. Lola Books. Berlin 2013, S. 328
11. <https://de.wikipedia.org/wiki/Viren>
12. Hans G. Schlegel, Karin Schmidt: Allgemeine Mikrobiologie: 6. Auflage. Thieme. Stuttgart 1985, S. 129-136
13. <https://www.youtube.com/watch?v=RO8MP3wMvqg&t=3s>
14. <http://www.spektrum.de/lexikon/biologie/hiv/32099>
15. [http://flexikon.doccheck.com/de/Viraler\\_Vermehrungszyklus](http://flexikon.doccheck.com/de/Viraler_Vermehrungszyklus)
16. [https://www.youtube.com/watch?v=f\\_4Q9Iv7\\_Ao](https://www.youtube.com/watch?v=f_4Q9Iv7_Ao)
17. [https://www.eurekalert.org/pub\\_releases/2013-03/uoc--nsc032013.php](https://www.eurekalert.org/pub_releases/2013-03/uoc--nsc032013.php)
18. <https://www.youtube.com/watch?v=yjq9KjsaCRw>
19. [http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS\\_derivate\\_000000001817/02\\_2.pdf?hosts=](http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000001817/02_2.pdf?hosts=)

20. [http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS\\_derivate\\_000000001582/01\\_einl.pdf?hosts=](http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000001582/01_einl.pdf?hosts=)
21. <https://de.wikipedia.org/wiki/Blut-Hirn-Schranke>
22. Michio Kaku: Physik der Zukunft. Rowohlt. City University of New York 2013, S. 298-303
23. A Synthetic Peptide Corresponding to the Extracellular Domain of Occludin Perturbs the Tight Junction Permeability Barrier (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2134825/>)
24. <http://www.tagesspiegel.de/weltspiegel/gesundheit/nano-macht-das-meer-suess/745384.html>
25. Raymond Kurzweil: Menschheit 2.0. Lola Books. Berlin 2013, S. 199-203
26. Raymond Kurzweil: Menschheit 2.0. Lola Books. Berlin 2013, S. 227-233
27. Raymond Kurzweil: Menschheit 2.0. Lola Books. Berlin 2013, S. 163-166
28. <https://www.youtube.com/watch?v=QhcPiAUgluA> (The Simple Biology: Unspezifische Immunabwehr – Immunsystem)
29. <https://www.youtube.com/watch?v=-YND8pPcoTg&t=444s>
30. <https://www.youtube.com/watch?v=Kt-rhVU8evI> (ColdFusion: How Does Tesla's Autopilot Mode Work?)
31. <https://www.youtube.com/watch?v=-1dGJIMNKxY&t=1203s>
32. Real Robots that Pass Human Tests of Self-Consciousness Selmer Bringsjord • John Licato • Naveen Sundar Govindarajulu • Rikhiya Ghosh • Atriya Sen Rensselaer AI & Reasoning (RAIR) Lab Department of Computer Science • Department of Cognitive Science Rensselaer Polytechnic Institute (RPI) • Troy NY 12180 USA ([http://kryten.mm.rpi.edu/SBringsjord\\_etal\\_self-con\\_robots\\_kg4\\_0601151615NY.pdf](http://kryten.mm.rpi.edu/SBringsjord_etal_self-con_robots_kg4_0601151615NY.pdf))
33. <http://globalmagazin.com/themen/wissenschaft/nano-draht-als-solarzelle-der-zukunft/>
34. Raymond Kurzweil: Menschheit 2.0. Lola Books. Berlin 2013, S. 310-311
35. <https://www.youtube.com/watch?v=7Lre6GxiQUE>
36. [http://bioe595.bioe.uic.edu/MBB.book.Final/Entire\\_MBB.Book.pdf](http://bioe595.bioe.uic.edu/MBB.book.Final/Entire_MBB.Book.pdf)
37. [https://www.int.kit.edu/downloads/RG\\_Krupke/Dipl\\_Klugius.pdf](https://www.int.kit.edu/downloads/RG_Krupke/Dipl_Klugius.pdf)
38. Monika Pritzel, Matthias Brand, Hans J. Markowitsch: Gehirn und Verhalten: Ein Grundkurs der physiologischen Psychologie. Spektrum Akademischer Verlag. Heidelberg 2003
39. Meir H. Kryger, Thomas Roth, William C. Dement: Principles and Practice of Sleep Medicine: 6. Auflage. Elsevier. 2017
40. <https://www.youtube.com/watch?v=bmvUnIGyfoI>
41. <https://de.wikipedia.org/wiki/Monozyt>
42. <http://www.spektrum.de/lexikon/biologie/immunsystem/33853>
43. <https://www.neuralink.com/>
44. Michio Kaku: Physik der Zukunft. Rowohlt. City University of New York 2013, S. 227-228
45. Raymond Kurzweil: Menschheit 2.0. Lola Books. Berlin 2013, S. 318
46. Intercellular competition and the inevitability of multicellular aging; Paul Nelson, Joanna Masek: <http://www.pnas.org/content/early/2017/10/25/1618854114.full.pdf>
47. <https://www.nih.gov/news-events/nih-research-matters/senescent-cells-tied-health-longevity-mice>
48. <https://www.youtube.com/watch?v=MjdpR-TY6QU>: How to Cure Aging – During Your Lifetime?
49. [https://numenta.org/resources/HTM\\_CorticalLearningAlgorithms.pdf](https://numenta.org/resources/HTM_CorticalLearningAlgorithms.pdf)