

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/31591> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Wensink, Maarten Jan

Title: The evolution of ageing : concepts, causation and calculus

Issue Date: 2015-01-27

C. Nederlandse samenvatting / Summary in Dutch

Introductie

Waarom worden we minder vitaal als we ouder worden? En hoe gebeurt dat precies? Welke veranderingen treden er op en kunnen we die veranderingen vatten in een begrijpelijk patroon? Begrijpen we die veranderingen goed genoeg om te kunnen interveniëren? Dit zijn belangrijke vraagstukken waar het de volksgezondheid betreft. Op de levensloop werken evolutionaire krachten, net zoals die werken op de kleuren van de vleugels van vlinders of de snavels van vogels [1]. Daarom is het in beginsel niet onwaarschijnlijk dat een goede evolutionaire analyse van veroudering bij zou kunnen dragen aan ons begrip van het (menselijk) verouderingsproces en aan onze mogelijkheden om daarin te interveniëren. Andersom, en dat komt nogal eens terug in dit proefschrift, verrijkt het medisch/epidemiologisch denken de evolutionaire analyse.

Veroudering is evolutionair nadelig. 'Nadelig' is hier geen uitdrukking van waarde. Evolutie is iets dat gebeurt; het heeft geen bewustzijn, ontwerp of doel [2]. Een evolutionaire kwestie kan altijd als volgt geformuleerd worden: 'als iets met deze en deze eigenschappen bestaat in een omgeving *zus* en zo, dan is het vermogen om te zorgen voor het toekomstige bestaan van het organisme zelf en/of kopieën van zichzelf zo en zo groot'. Aan dit vermogen, dat altijd afhangt van de omgeving, refereert de term 'fitness' in een evolutionaire context. Fitness hangt af van een combinatie van overleving en voortplanting, ongeacht hoe deze overleving en voortplanting bereikt worden. Een elementaire maat van fitness, die ook gebruikt wordt in de meer wiskundige hoofdstukken, wordt besproken in Appendix B. Als het hebben van een bepaalde eigenschap grote gevolgen heeft voor de fitness, dan wordt ook wel gezegd dat de selectiedruk groot is. Als bijvoorbeeld mensen met rood haar zich twee keer zo snel en veel zouden voortplanten als mensen zonder rood haar, dan is de selectiedruk op haarkleur hoog, en mag een sterke toename van het aantal mensen met rood haar verwacht worden. Als haarkleur weinig uitmaakt voor de fitness, dan is de selectiedruk op haarkleur laag. Voor de term 'selectiedruk' bestaan meer strikte wiskundige beschrijvingen, maar voor een relatief eenvoudige uitleg volstaat deze term.

Wat is nodig voor een gedegen evolutionaire analyse? Zoals de titel van dit proefschrift doet vermoeden zijn hiervoor in elk geval nodig: biologische concepten, met name vanuit de fysiologie (hoe werkt een lichaam), evenals een goed model van oorzakelijkheid en wiskundige modellen. Deze laatste dienen om met meer zekerheid te kunnen zeggen tot welke voorspellingen de concepten leiden. Omdat voor het conceptualiseren en modelleren een goed begrip van oorzakelijkheid nodig is, wordt de lezer allereerst een eenvoudig concept hiervan aangereikt. Daaropvolgend wordt een aantal andere concepten uiteengezet, waarna de belangrijkste conclusies van het modelleren worden aangestipt (met de aantekening dat de wiskundige evaluatie terugkoppelt naar wat conceptueel voor mogelijk mag worden gehouden). Gaandeweg zal blijken welke onvolkomenheden of hiaten de oude theorieën hebben. Afgesloten wordt met een verkenning van eventuele vervolgstappen.

Oorzakelijkheid: *the causal pie model*

Het *causal pie model* (de oorzakelijke taart) is een geheugensteuntje waarmee misverstanden voorkomen kunnen worden, en waarmee schijnbaar volstrekt verschillende resultaten vanuit hetzelfde concept begrepen kunnen worden. In **hoofdstuk 2** wordt dan ook voorgesteld dit model altijd in het achterhoofd te houden, en passeert een verscheidenheid aan vindingen binnen de (evolutie)biologie de revue vanuit deze invalshoek.

Stelt u zich een taart voor die is opgedeeld in taartpunten. Elke taartpunt is een deelloorzaak, en alleen wanneer alle deelloorzaken (*component causes*) aanwezig zijn, is sprake van een voldoende oorzaak en treedt de bijbehorende uitkomst op (Figuur 2.1 op pagina 13). Een voorbeeld: waarom brandt thuis het licht? Is dat omdat er een peertje in de fitting zit? Is dat omdat de lichtknop op de 'aan'-stand staat? Is het omdat er ergens een elektriciteitscentrale staat? Overduidelijk brandt het licht vanwege al deze deelloorzaken: neem één van deze deelloorzaken weg, en u zult zien dat het licht niet brandt. Alleen als alle deelloorzaken samenkomen brandt het licht. Dit geldt ook voor biologische verschijnselen; het gaat om deelloorzaken die samenkomen [3].

Dit model is zo eenvoudig dat weleens aan het nut ervan getwijfeld is. Echter, als tegelijkertijd wetenschappelijk gezien vele zaken fout gaan die met dit model voorkomen kunnen worden, moeten we toch concluderen dat het model een functie heeft. Het model is inderdaad geen hogere wiskunde, maar juist daarom zeer nuttig als geheugensteuntje. In de nu volgende tekst wordt hier dan ook regelmatig aan gerefereerd.

Concepten

Het leven is een precare balans tussen orde en wanorde. De tweede wet van de thermodynamica zegt dat entropie (wanorde) nooit afneemt in een gesloten systeem. Leven behelst een bepaalde ordening, die mogelijk is omdat levende organismen geen gesloten systemen zijn. Er is een voortdurende inname van grondstoffen, niet in het minst ten behoeve van energie, die volgens bepaalde voorschriften worden gebruikt, zodat de toe-

name van entropie in het organisme wordt tegengegaan. De centrale vraag is waarom het vermogen om te voorkomen dat de geordende staat (leven) wordt opgegeven af zou nemen met de leeftijd van een organisme. Dit verouderingsproces uit zich in demografische maten, voortplanting en sterfte, maar hier ligt een fysiologisch verouderingsproces aan ten grondslag. Voorbeelden zijn het verlies van elasticiteit van de bloedvaten, het afnemen van het vermogen van de ogen om te accommoderen, en het verlies van kracht. Evolutie draait om geboorte en sterfte, ongeacht hoe die geboorte en sterfte bereikt worden. Voor evolutionaire vragen moeten we daarom uiteindelijk altijd kijken naar de demografische maten, maar zonder het onderliggende fysiologische proces te vergeten. Dit is het **eerste concept**: vergeet de fysiologie niet.

Veroudering gaat over verandering. Als iedereen in het lichaam van een tachtigjarige geboren zou worden, en zijn/haar leven lang zo zou blijven, dan zouden wij niet verouderen, en zelfs niet 'altijd oud zijn'. Het is omdat een oud mens minder makkelijk uit een stoel opstaat en trager denkt bij een spelletje domino dan een jong mens dat wij veroudering kennen. Het gaat om een vergelijking tussen jong en oud; niet om absolute maten. Deze verandering kan fysiologisch beschouwd worden (wat zijn de verschillen tussen een jong en een oud lichaam?), maar ook demografisch: hoe, bijvoorbeeld, verschilt de sterftkans per tijdseenheid tussen oude en jonge mensen? Dit is het **tweede concept**: veroudering gaat over verandering, bijvoorbeeld over de toename van de sterfte met het ouder worden. De gemiddelde sterfte staat hier los van; het gaat erom hoe de sterfte verandert.

Dit concept is ook wel verwoord als *pace* en *shape* [4]. De eerste term refereert aan de tijdspanne waarin een proces, een leven plaatsvindt, bijvoorbeeld de gemiddelde levensverwachting. De levensverwachting is het omgekeerde van de gemiddelde sterfte (Appendix B). Als het leven kort is, is de *pace* snel. Maar dit zegt niets over de vraag of er überhaupt verandering plaatsvindt tijdens de levensloop, of dat een verbetering of verslechtering betreft, en hoe sterk die verandering dan is. Vandaar de tweede term, *shape*. Bijvoorbeeld, oude mensen hebben maar liefst 35 maal de gemiddelde sterfte per tijdseenheid. Vanaf het laagste punt (rond twaalfjarige leeftijd) is de toename in de sterfte per tijdseenheid maar liefst duizendvoudig. Dit is een dramatische verandering. Er bestaan een heleboel dieren en planten die korter leven dan mensen, maar een veel minder sterk uitgesproken verandering ondergaan tijdens dat kortere leven: een snellere *pace*, maar minder uitgesproken *shape*. Er bestaan zelfs soorten die het overgrote deel van hun leven verbetering lijken te laten zien [5].

We hebben veroudering nu geconceptualiseerd als een verandering, waarbij we ons blijvend bewust moeten zijn van het fysiologische proces dat hieraan ten grondslag ligt. Dit laatste wordt nog weleens vergeten, vanwege iets dat 'de wiskundige verleiding' genoemd zou kunnen worden. Met een beetje wiskunde is het namelijk goed te doen om de evolutionaire consequenties te beschrijven van leeftijdspecifieke veranderingen. Zo kan bijvoorbeeld berekend worden hoe de groei van de populatie afneemt indien de sterfte op een bepaalde, geïsoleerde leeftijd toeneemt. Dit is wiskundig eenvoudig, waardoor het verleidelijk is steeds modellen te maken waarvan je je af kunt vragen welke relatie deze

nog hebben met de realiteit. Welk biologisch/fysiologisch proces zou precies op die ene leeftijd de sterfte moeten verhogen, maar niet op andere leeftijden? In de realiteit is de gezondheid op leeftijd x niet onafhankelijk van de gezondheid op de leeftijden $x-1$ en $x+1$. Dit is een belangrijk punt, want modellen die dit verband in aanmerking nemen geven aanmerkelijk andere resultaten dan modellen die dat niet doen. Dit is het **derde concept**: veroudering is een continu proces. In **hoofdstuk 3** worden de overwegingen uitgebreid uiteengezet. In de (wiskundige) **hoofdstukken 5 en 7** blijkt dat de realiteit van continue veranderingen tot significant andere voorspellingen leidt dan modellen die uitgaan van leeftijdspecifieke veranderingen.

Één van de verschijnselen die bij de toepassing van het model van het *causal pie model* (**hoofdstuk 2**) aan bod komt is het vermeende verschijnsel van 'extrinsieke sterfte'. In sterfteonderzoek wordt nogal eens een onderscheid gemaakt tussen sterfte veroorzaakt door extrinsieke (van buiten het organisme) versus sterfte veroorzaakt door intrinsieke (van binnen het organisme) factoren. Als sterfte (voornamelijk) komt door extrinsieke factoren wordt deze sterfte ingedeeld bij de *extrinsieke mortaliteit*, terwijl sterfte (voornamelijk) veroorzaakt door interne factoren als *intrinsieke mortaliteit* in de boeken wordt gezet. Natuurlijk kan dit onderscheid in werkelijkheid niet gemaakt worden, omdat een externe deelloorzaak een interne deel-oorzaak niet uitsluit. Bijvoorbeeld, een ongeluk hangt af van een onveilige omgeving (externe factor), maar alleen gecombineerd met onoplettendheid, gebrek aan lenigheid, en kwetsbaarheid (interne factoren) leidt een potentieel gevaarlijke situatie tot de dood. In de paragraaf over het *causal pie model* werd besproken dat verschillende deelloorzaken allemaal aanwezig moeten zijn voordat het bijbehorende effect optreedt. Dit betekent dat het niet zo is dat de ene deelloorzaak belangrijker is dan de andere: er is geen 'meest oorzakelijke oorzaak'.

Het idee van extrinsieke mortaliteit is opmerkelijk hardnekkig. Zelfs wanneer erkend wordt dat zowel interne als externe factoren een rol spelen, wordt soms toch nog gepoogd het onderscheid intrinsiek/extrinsiek te maken. In **hoofdstuk 8** wordt aan de hand van data gedemonstreerd dat dit toch echt niet kan. Zogenaamde extrinsieke en intrinsieke mortaliteit hebben ongeveer hetzelfde patroon over de leeftijd. Hoe zou dat kunnen als extrinsieke mortaliteit vooral extern bepaald wordt?

Het is in dit geval beter te luisteren naar de wiskunde. In de verzamelingenleer behoort het tot de definitie van een 'partitie' (opdeling) dat er geen overlap is tussen de onderdelen van de verzameling. Dat lijkt inderdaad de enige zinnige definitie. In sterfteonderzoek zou dit een opdeling in oorzaken *met* versus oorzaken *zonder* extrinsieke deelloorzaken kunnen zijn. De vraag is of dat de wetenschap verder helpt. Er zullen altijd zowel extrinsieke als intrinsieke oorzaken aan te wijzen zijn voor sterfte. Dit is het **vierde concept**: intrinsiek versus extrinsiek kan niet.

Soms wordt onderscheid gemaakt tussen 'onmiddellijke verklaringen' (mechanismen) en 'ultieme verklaringen' (evolutie) van biologische verschijnselen, bijvoorbeeld van veroudering. De onmiddellijke verklaring brengt dan de mechanismen aan het licht: wat gebeurt er precies, hoe werkt het? Bijvoorbeeld, welke moleculen spelen een rol? De ultieme verklaring gaat in op het 'waarom': wat zijn de evolutionaire voor- en nadelen van

wat er gebeurt? Het maken van dit onderscheid is een misvatting. Zoals ook de modellen in dit proefschrift (de **hoofdstukken 5 en 7**) laten zien komen verklaringen altijd en overal voort uit het snijpunt van mechanismen en evolutionaire krachten. Mechanismen en evolutionaire krachten kunnen wel apart geobserveerd worden, maar een verklaring behelst *juist* de interactie van deze twee factoren. Mechanistische (on)mogelijkheden bepalen het domein waarbinnen evolutie haar werk kan doen. Als gevolg van dat werk kunnen de evolutionair minder productieve mechanismen niet langer worden geobserveerd. Immers, we nemen aan dat deze mechanismen door de eeuwen heen verdwenen zijn. Evolutie en mechanismen moeten daarom altijd in samenhang worden gezien (**vijfde concept**). Juist deze interactie maakt het onderwerp zo interessant!

Veroudering leidt tot meer sterfte en minder voortplanting dan anders het geval geweest zou zijn. We zouden aldus een evolutionaire uitspraak kunnen doen die als volgt gaat: 'Organismen die niet verouderen zouden, *ceteris paribus*, beter zijn in het doen voortbestaan van hun erfelijk materiaal dan organismen die wel verouderen, en het daarom beter doen dan een populatie van organismen die *wel* verouderen. Veroudering zou dus door evolutie moeten verdwijnen: niet-verouderende dieren doen het beter. Waarom bestaat veroudering dan toch?

Hier komen we bij de twee bestaande lijnen waarlangs de theorieën van veroudering kunnen worden gekenschetst. Beide lijnen gaan uit van evolutionaire druk tegen veroudering, maar pogen hier een andere druk tegenover te stellen. De lijnen verschillen van elkaar in hetgeen ze er tegenover zetten.

De eerste lijn stelt dat nieuwe (genetische) veranderingen ('mutaties') die veroudering veroorzaken spontaan blijven voorkomen. De mate waarin die mutaties nieuw ontstaan stabiliseert dan tegen de mate waarin evolutie die mutaties weer laat verdwijnen [6,7]. Op die manier zijn er altijd wat mutaties aanwezig die veroudering veroorzaken. Onder deze theorie ontstaat een *verlies* aan fitness. Hier wordt opgemerkt dat deze theorie uitgaat van een manier van werken van leeftijds specifieke genen waarvan we weten dat deze onjuist is, en dat deze theorie ook wordt tegengesproken door de data.

De tweede lijn is de *trade-off* verklaring [6,8]. Afhankelijk van de voor- en nadelen van veroudering, kan veroudering ontstaan. Of niet. Een mogelijk voordeel waar traditioneel naar gekeken wordt is voortplanting. Meer voortplanting zou ten koste kunnen gaan van het onderhoud van het eigen lichaam, met veroudering als gevolg [8]. Veroudering dus, maar gecompenseerd door een toename in de voortplanting. Afhankelijk van hoe sterk dat verouderingsproces is versus hoeveel extra voortplanting op die manier gegenereerd zou kunnen worden kan het geheel aan *trade-off* voordelen bieden of niet. Onder de *trade-off* theorie ontstaat netto een *winst*, of in elk geval geen verlies, aan fitness. Deze theorie is niet in tegenspraak met de data. Trade-offs zijn daarom het **zesde concept** dat nodig is voor een goede evolutionaire analyse (zie ook de discussie). Er zijn zelfs onderzoeken waaruit inderdaad een zekere mate van *trade-off* blijkt, maar hier moet wel bijgezegd worden dat ons begrip van het trade-off-mechanisme zeer beperkt is.

Beide lijnen van evolutionaire verklaringen van veroudering, zoals hierboven uiteengezet, zijn zeer geholpen door de observatie dat de selectiedruk afneemt met de leeftijd [9]. Selectiedruk, technisch de 'selectie gradiënt', drukt uit hoezeer fitness verandert met een toename van sterfte of voortplanting. Deze grootte neemt af met de leeftijd: hoe ouder een organisme is, hoe kleiner de gevolgen van een standaard verandering in sterfte of voortplanting voor de fitness. Dit betekent dat gebeurtenissen laat in het leven onder minder stringente evolutionaire controle staan, en dat er dus 'meer kan'. Zo kan veroudering ontstaan langs de lijnen zoals hierboven geschetst, in aanmerking genomen de beperkingen en mogelijkheden zoals uiteengezet in dit proefschrift.

Dat de selectiedruk afneemt met de leeftijd is een belangrijke constatering waar het de evolutie van veroudering betreft. De evolutionaire gevolgen van veroudering worden hierdoor immers gelimiteerd. Maar waardoor komt nou die afnemende selectiedruk? Een veelgehoorde verklaring is dat dit komt omdat we toch weinig kans hebben oud te worden [10]. Dit is onjuist. De selectiedruk neemt af ook als de sterfte nul is voor alle leeftijden, en elk organisme dus volledige zekerheid heeft elke willekeurige leeftijd te bereiken. Afnemende selectiedruk heeft daarom in eerste aanleg niets met sterfte te maken. In plaats daarvan is het een tijdeffect. Op het moment dat een organisme zich voortplant stelt het een gedeelte van zijn fitness zeker. Toekomstige gebeurtenissen kunnen deze bijdrage aan fitness niet raken, waardoor de selectiedruk afneemt. Bijvoorbeeld, als mensen op twaalfjarige leeftijd zouden overlijden zouden ze geen kans zien om zich voort te planten. De populatie zou dan uitsterven, en een gen dat zorgt voor dood op zulk een vroege leeftijd zou rap weer verdwijnen. Maar nu, wat gebeurt er als mensen op vijftigjarige leeftijd zouden overlijden? Er is ruim kans geweest voor voortplanting, en een gen dat zorgt voor overlijden op vijftigjarige leeftijd zou worden doorgegeven aan de volgende generatie, en dus niet zo rap verdwijnen. En let wel: deze redenering werkt ook als er initieel helemaal geen sterfte is, i.e. als iedereen overleeft tot 50-jarige leeftijd.

Het gaat er dus om wat er zou gebeuren als de sterfte opeens toe zou nemen op een bepaalde leeftijd: dit is wat de selectiedruk uitdrukt. Dat is puur theoretisch, omdat gezondheid op verschillende leeftijden met elkaar verbonden is: de gezondheid op leeftijd x is niet onafhankelijk van de gezondheid op leeftijd $x-1$ en leeftijd $x+1$. Wiskundige modellen, het volgende onderwerp van deze samenvatting, zullen dus rekening moeten houden met deze beperking. **Hoofdstuk 6** bevat een uitgebreide uitleg en analyse aangaande de afnemende selectiedruk (**zevende concept**).

Een andere misconceptie is dat tijd en energie beter besteed kunnen worden aan het maken van en zorgen voor nakomelingen dan aan het onderhoud van het eigen lichaam [8]. De denkfout zit hem dáárin dat elke investering - in onszelf, in nakomelingen, of in elk anderszins aan ons gerelateerde organisme - een investering is in een organisme dat in leven is op het moment waarop die investering plaats vindt, en zal overlijden in de toekomst. Er is dus geen verschil tussen de betreffende organismen in deze zin: alle organismen zijn op het moment waarop de afweging gemaakt wordt in leven, en als er geen verandering in sterfte optreedt over de leeftijd, bijvoorbeeld door veroudering (en dit mag niet bij voorbaat verondersteld worden!), dan hebben alle organismen op enig

moment in de toekomst dezelfde kans om dood te zijn. Ook hier doet het toevoegen van leeftijdsafhankelijke sterfte in principe niets: het beïnvloedt alle alternatieven precies evenzeer, en in het algemeen is het niet per se beter in het ene organisme te investeren dan in het andere. Let wel: natuurlijk, zolang er sterfte is, zal er ook geboorte moeten zijn, anders volgt uitsterving. Maar de vraag is of die geboorte ook gunstig is wanneer dat ten koste gaat van het zich voortplantende organisme. Het antwoord is: zou kunnen, afhankelijk van hoeveel er te winnen valt met elke investering. Hier is niets algemeen over te zeggen: dit hangt af van de kosten en baten van elke optie (**hoofdstuk 5**), en die hangen op hun beurt weer af van de fysiologie in brede zin, en van de interactie van de fysiologie met de omgeving (**hoofdstuk 7**). Vaak zijn juist jonge en oude dieren het doelwit van roofdieren, en valt er juist veel meer voor te zeggen om vooral een sterk en vitaal organisme goed te onderhouden. Als dat niet blijkt te gebeuren, zou dat ook kunnen komen doordat dit gewoonweg onmogelijk is in deze vorm van leven, en we moeten redenen bedenken waarom dat zo zou zijn.

We hebben gezien dat sterfte het resultaat is van de manier waarop en de mate waarin de fysiologische staat van een organisme het organisme in staat stelt te reageren op de omgeving. Hieruit kan een interessante hypothese worden gesmeed, namelijk dat een organisme zich 'groter' zou kunnen maken dan het op lange termijn vol kan houden, om op korte termijn sterfte te ontlopen (**hoofdstuk 4**). 'Groter' moet niet te letterlijk worden genomen. Het gaat erom dat een bepaalde (complexe) staat op korte termijn voordelen kan bieden in de vorm van verhoogde overleving, maar dat veroudering het gevolg kan zijn omdat deze staat te complex, te 'groot' is om te onderhouden. Sterfte wordt uitgesteld, overleving wordt naar voren gehaald. Of dit uiteindelijk voordelen biedt hangt af van de snelheid en kracht van het verouderingsproces in verhouding tot de vroege verbetering in overlevingskansen: wordt de *pace* vertraagd (langer leven) als gevolg van een andere *shape* (meer veroudering)? Deze hypothese is interessant, omdat een sterke focus altijd gelegen heeft op *trade-offs* tussen overleving versus voortplanting. Het idee is dat veroudering het resultaat is van investeringen in voortplanting die ten koste gaan van het onderhoud van het eigen lichaam. Dit kan, maar het is evenzeer mogelijk dat er binnen de sterftefunctie zelf geschoven kan worden door een lichaam te ontwikkelen dat te 'groot', te complex is om te onderhouden. Dit lichaam bezwijkt dan als het ware onder zijn eigen gewicht. Deze hypothese is het onderwerp van **hoofdstuk 4** en wordt gemodelleerd in **hoofdstuk 7**.

Wiskundige modellen

Om voor- en nadelen tegen elkaar af te wegen, en om exacte resultaten te bereiken, volstaan woorden meestal niet. Soms is het inzichtelijker om processen in kaart te brengen met behulp van een berekening. De **hoofdstukken 5-7** bevatten zulke berekeningen. De ideeën achter deze berekeningen zijn als volgt. Allereerst is er een maat nodig van evolutionaire prestatie. Evolutie gaat over het verspreiden en verbreiden van erfelijk materiaal. Hiervoor is overleving en voortplanting nodig. Als we aannemen dat er enige sterfte is, hetgeen redelijk lijkt, is een organisme op enig moment niet meer. Het enige overblijvende

erfelijk materiaal van het organisme bestaat dan in zijn nakomelingen. We kunnen dus, en dit is makkelijker gezegd dan gedaan, het (verwachte) aantal nakomelingen tellen. Echter, dit is niet genoeg. Stel dat er twee soorten organismen zijn, die elk twee nakomelingen per ouder maken gedurende hun leven. Het aantal nakomelingen per ouder over het leven is dus twee voor allebei de soorten, hetgeen betekent dat de populatie zich per generatie verdubbelt. Maar stel nu dat dit alles zich voor het ene organisme in twee keer zoveel tijd afspeelt als voor het andere. Dat zou betekenen dat het ene organisme zich twee keer zo snel verdubbelt als het andere, en daarom een veel sneller groeiende populatie vestigt. De langzaam groeiende variant wordt dan weggeconcurrerd. Daarom wordt er een wiskundige methode gebruikt om de groeisnelheid per tijdseenheid te berekenen voor elk gegeven patroon van overleving en voortplanting. Dat werkt net als rente op een spaarrekening: hoe hoger de rente, hoe sneller het vermogen groeit (zie **Appendix B**, [11]). Op deze maat valt nog steeds van alles aan te merken, maar het is vaak de beste die we hebben. Bovendien werkt alles wat in de **hoofdstukken 5 tot 7** gesteld wordt in principe ook voor aangepaste maten van fitness.

Er zijn twee, complementaire, soorten van berekeningen van belang om *trade-offs* te modelleren. De eerste methode zoekt direct naar de hoogste mate van fitness die bereikt kan worden onder een gegeven *trade-off* [12,13]. De tweede methode is het zoeken of de fitness verbeterd kan worden onder een gegeven *trade-off* (**hoofdstuk 5**). De methoden zijn natuurlijk gerelateerd: indien een toename van fitness mogelijk is betekent dit immers dat er een hogere waarde van fitness bestaat. Beide methoden hebben zo hun nut. Het zoeken naar een mogelijke toename is waarschijnlijk hetgeen waar evolutie het zelf mee moet doen. Evolutie berekent geen optima; evolutie zet stapjes [13,14]. Toch kan het ook interessant zijn optima te weten te komen, simpelweg omdat het je vertelt dat veel beters er niet inzit, tenminste niet als je model klopt.

In **hoofdstuk 5** wordt vroeger werk [e.g. 9] op het gebied van het zoeken naar een mogelijke verandering van fitness in een meer algemeen demografisch kader [15] ingebed, en worden vervolgens verschillende *trade-offs* onderzocht onder dit algemeen demografische model. **Hoofdstuk 7** is gebaseerd op directe optimalisering: wat is de hoogst bereikbare fitness, en wat is de bijbehorende strategie onder de *trade-off*? De modellen in de **hoofdstukken 5 en 7** gaan uit van continue veranderingen in plaats van leeftijdspecifieke veranderingen. En dit geeft verrassende resultaten. Waar bijvoorbeeld een analyse met leeftijdspecifieke veranderingen lijkt te suggereren dat de evolutie van veroudering onvermijdelijk is, zo blijkt dat het aan elkaar schakelen van leeftijdspecifieke veranderingen in een biologisch plausibel patroon deze conclusie onderuit haalt.

De belangrijkste resultaten van dit modelleren zijn als volgt:

- De selectiedruk neemt af met het toenemen van de leeftijd, ook wanneer de sterfte nul is voor alle leeftijden. (**Hoofdstuk 6**)
- De manier waarop en de mate waarin de selectiedruk afneemt met de leeftijd is in principe niet gerelateerd aan *leeftijdsonafhankelijke* sterfte. (**Hoofdstuk 6**)
- De evolutie van veroudering is niet onvermijdelijk, zelfs niet wanneer de afnemende selectiedruk expliciet gemodelleerd wordt. (**Hoofdstuk 5**)

- Of veroudering kan evolueren of niet hangt af van de fysiologische mogelijkheden en beperkingen die een rol spelen bij veroudering. **(Hoofdstukken 5 en 7)**
- De sterkste mate van veroudering wordt gevonden voor een gemiddelde sterkte van een *trade-off*. Hier wordt mee bedoeld dat de veroudering, het nadeel, gemiddeld sterk is ten opzichte van het voordeel. De intuïtie hierachter is als volgt. Als het nadeel heel klein is (veroudering niet sterk is), dan is de veroudering nu eenmaal niet sterk. Het is dan vaker evolutionair optimaal om dit beetje veroudering toe te laten in ruil voor het voordeel. Als de veroudering erg sterk is in verhouding tot het voordeel, dan moet het voordeel achterwege worden gelaten, en treedt de veroudering niet op. Alleen bij gemiddelde mate van veroudering is de mate van veroudering redelijk sterk *en* kan het optimaal zijn om veroudering toe te laten. **(Hoofdstuk 7)**
- Om te kunnen zeggen of veroudering optimaal is of niet kan niet gekeken worden naar de omgeving alleen of naar de fysiologie van het organisme alleen; dit wordt volledig bepaald door de interactie van beide factoren. Dit betekent dat veroudering, maar ook afwezigheid van veroudering, kan voorkomen in zowel een zeer vijandige omgeving als in een zeer vriendelijke omgeving. **(Hoofdstuk 7)**

Discussie: Gevolgtrekkingen uit dit proefschrift

In dit manuscript heb ik getracht een gedegen evolutionaire analyse van veroudering te geven. Daarvoor waren biologische concepten, een model van oorzakelijkheid en wiskundige modellen noodzakelijk. Tot op zekere hoogte bouwde ik daarbij voort op de bestaande 'klassieke' theorie. Echter, het kader van deze bestaande theorie komt steeds meer onder druk. In de literatuur wordt gerefereerd aan "veel genen met een klein effect die veroudering veroorzaken" [1] of de "allocatie van middelen naar lichamelijk onderhoud" [8] als de veroorzakers van veroudering. Het beeld dat hierbij geschetst wordt is dat het menselijk lichaam zoals wij dat kennen mogelijk niet zou verouderen, ware het maar dat een beperkt aantal genen overboord kon worden gezet, of dat een grotere hoeveelheid middelen kon worden ingezet voor lichamelijk onderhoud. Het idee is dan dat dit niet gebeurt vanwege de met de leeftijd afnemende selectiedruk. Deze zienswijze is te beperkt, en daarmee wordt voorbijgegaan aan een groot aantal mechanistische restricties die het niet-verouderen een precaire, zo niet onmogelijke exercitie maken. Er zijn veel meer beperkingen op lichamelijk onderhoud dan grondstoffen alleen. Er is informatie nodig over hoe het lichaam idealiter zou moeten werken. Er is detectie nodig van schade. Een eventueel reparatie- of beschermingsproces neemt ruimte in en kan alleen onder bepaalde chemische omstandigheden plaatsvinden. Ook komen bij zo een proces bijproducten vrij die verkeerde signalen zouden kunnen geven aan nabijgelegen organen of cellen, of juiste signalen verstoren. En bovendien mag de lichamelijke functie niet onderbroken worden tijdens al deze taken. Zou dat allemaal kunnen binnen complexe vormen van leven zoals wij die kennen, bijvoorbeeld binnen het menselijk lichaam? Kan het niet zo zijn dat het menselijk lichaam zo gebouwd is dat onderhoud op het niveau van het geheel tot stilstand brengen van het verouderingsproces gewoon onmogelijk is? We verouderen gewoon!

Bij de eerder genoemde restricties op lichamelijk onderhoud komt nog dat een onderhoudsproces geëvolueerd zou moeten zijn, en in evolutie speelt de geschiedenis altijd een rol: evolutie ontwerpt geen organismen, maar prutst met wat er voorhanden is [13]. Dit betekent dat enig onderhoudsproces, uitzonderingen daargelaten, waarschijnlijk plaatsvindt met componenten die ook een andere rol hebben in het lichaam, omdat dit zou kunnen verklaren waarom deze componenten beschikbaar waren voor het evolutionaire proces. Deze andere rol beperkt hoezeer deze componenten geschikt zijn voor hun taak als onderhoudsmachinerie. Lichamelijk onderhoud zou wel eens meer kunnen lijken op het met duct tape weer vastplakken van de uitlaat die op straat lag dan op het netjes installeren van een nieuwe. Een van de conclusies c.q. stellingen van mijn proefschrift is dan ook dat we toe moeten naar de vraag waarom ononderhoudbare levensvormen ontstaan zijn, in plaats van ons af te vragen waarom een onderhoudbaar lichaam niet onderhouden wordt.

Dit leidt tot de vraag of veroudering wel een evolutionaire kwestie is, en zo ja op welk niveau. Alles is wel een evolutionaire kwestie op de een of andere manier, maar niet precies zoals er nu naar gekeken wordt. De huidige evolutionaire modellen gaan uit van een organisme dat mogelijk niet veroudert, en mixen daar wat losse genen in, of veranderen wat aan de allocatie van middelen tussen de verschillende lichamelijke functies, waardoor een organisme veroudert. Zoals betoogd zou veroudering wel eens inherent kunnen zijn aan hoe ons lichaam in elkaar zit. Als we niet zouden verouderen, dan zou ons lichaam er heel anders uitzien. We zouden dan geen mensen zijn, maar, wie weet, Barbapappás. Veroudering blijft dan een evolutionaire vraag, maar deze vraag krijgt een andere invalshoek. In plaats van ons af te vragen waarom veroudering bestaat binnen ons lichaam en te zoeken naar een handvol genen die voor die veroudering verantwoordelijk kunnen worden gehouden, zullen we ons af moeten vragen waarom onze vorm van leven geëvolueerd is. Er zijn dan mechanistische beperkingen waardoor de niet-verouderende mens nooit geëvolueerd kan zijn. Blijkbaar zitten er daar dan tóch bepaalde voordelen aan deze vorm van leven, anders zou de menselijke vorm van leven immers uitgestorven zijn. Maar het heeft dan geen zin om te kijken naar bepaalde individuele genen, en te vragen waarom die geselecteerd zijn of niet. Of om te zoeken naar punten waar het lichamelijk onderhoud te kort schiet. In plaats daarvan zit de *trade-off* in het ontstaan en bestaan van onze vorm van leven.

Veroudering zit in onze blauwdruk, en *binnen* deze vorm van leven kunnen we niet vrijelijk dromen over wel versus niet verouderen. De beperkingen op lichamelijk onderhoud die hierboven aan bod kwamen zijn een krachtig argument vóór deze manier van denken. Moge dit proefschrift een goede start betekenen van een meer mechanistisch geïnspireerde theorie van (de evolutie van) veroudering.

Dankwoord

Ik dank Rolf Fronczek, Annette Wensink en Chris Wensink voor een 'lekenlezing' van deze samenvatting.

Referenties

1. Stearns, S.C. (1992) *The evolution of life histories*. Oxford University Press, Oxford.
2. Darwin, C. (1964) *On the origin of species*. A facsimile of the First Edition. Harvard University Press, Cambridge.
3. Rothman, K.J. (2012) *Epidemiology. An introduction*, 2nd edn. Oxford University Press, New York.
4. Baudisch, A. (2011) The pace and shape of ageing. *Methods in Ecology and Evolution* 2:375-382.
5. Jones, O. R., Scheuerlein, A., Salguero-Gómez, R., Camarda, C.G., Schaible, R., et al. (2014) Diversity of ageing across the tree of life. *Nature* 505:169-173.
6. Medawar, P.B. (1952) An unsolved problem of biology. Pages 3-24 in *Uniqueness of the individual*, Lewis, London.
7. Charlesworth, B. (1994) *Evolution in age-structured populations*, second edn. Cambridge University Press, Cambridge.
8. Kirkwood, T.B.L. (1977) Evolution of ageing. *Nature* 270:301-304.
9. Hamilton, W.D. (1966) The moulding of senescence by natural selection. *Journal of Theoretical Biology* 12:12-45.
10. Kirkwood, T.B.L. and S.N. Austad (2000) Why do we age? *Nature* 408:233-238.
11. McGraw, J.B. and H. Caswell (1996) Estimation of individual fitness from life-history data. *The American Naturalist* 147:47-64.
12. Baudisch, A. (2012) Birds do it, bees do it, we do it: contributions of theoretical modelling to understanding the shape of ageing across the tree of life. *Gerontology* 58:481-489.
13. Maynard Smith, J. (1978) Optimization theory in evolution. *Annual review of ecology, evolution, and systematics* 9:31-56.
14. Jacob, F. (1977) Evolution and tinkering. *Science* 196:1161-1166.
15. Arthur, W.B. (1984) The analysis of linkages in demographic theory. *Demography* 21:109-128.

