

## II. Entbehrliche Körper. Die Biogerontologie als neue theoretische Grundlage für das Verständnis des körperlichen Alter(n)s

### II.1 Die ältere Phänomenologie des körperlichen Alter(n)s

Jede Epoche entwickelt eigene Phänomenologien des körperlichen Alterns, die seine typischen Erscheinungsformen in deskriptiver Absicht wiedergeben. Allerdings ist das Textgenre, in dem solche Lehren der Erscheinungen des Alters entworfen werden, häufig wertend. Rein beschreibende Darstellungen von typischen Phänomenen des Alterns vermischen sich mit Wertungen und Klagen über Alterserscheinungen. Der Altersforscher Gerd Göckenjan hält in seiner ausführlichen Studie zu Altersbildern fest, dass der „Körper des Alters“ ein moralisches Konzept sei. Er versteht Darstellungen des Körpers von Greisen als das wichtigste und notwendige Symbolsystem des Alterns und des Alters.<sup>60</sup> Was die Lebensphase Alter für den Einzelnen bedeuten kann, soll sich aus der typischen körperlichen Erscheinung alter Menschen ableiten lassen. Als Beispiel nennt Göckenjan den gebeugten Gang, der die Nähe zum Tod versinnbildliche.

Schichten deskriptiver, symbolischer und wertender Bedeutung lassen sich aufgrund dieser jahrhundertealten Verbindung in kulturellen Konzeptionen nicht vollständig trennen. In diesem Sinn ist Göckenjans These der alternden Körper als moralischer Konzepte überzeugend. Ein Symbol, das die Nähe zum Tod veranschaulicht, lässt sich für die ethische Reflexion leicht erschließen. Denn es wirft die Fragen auf, wie man mit der Todesnähe aus ethischer Sicht umgehen soll und ob der Tod grundsätzlich ein Übel sei. In Altersklagen lassen sich deskriptiv die Phänomene des Alterns herausarbeiten, die in der jeweiligen Epoche bekannt waren. Von ihrer symbolischen Bedeutung, die den Bezug zu kulturellen Traditionen und wertenden Diskursen herstellt, lassen sich solche Phänomene jedoch nicht vollständig ablösen. Das gilt insbesondere für alltagssprachliche Wendungen, mit denen teilweise die Biogerontologie neu erschlossene Phänomene des körperlichen Alterns beschreibt. Aus ethischer Sicht ist daher besonders interessant, wie diese neuen Phänomene mit den bereits bekannten verknüpft sind.

Die Phänomene auf körperlicher Ebene sind dieselben geblieben. Phänomene auf molekularer, zellulärer, histologischer und organischer Ebene werden nun erschlossen, die den bekannten symbolischen Erscheinungsformen des körperlichen Alterns zugrunde liegen sollen. Dadurch wird der Bezug zwischen älteren und möglichen neueren Phänomenologien hergestellt. Ebenso schließen sich auf diese Weise die Interpretationen und Bewertungen an die bereits bestehenden an. Es ist unmöglich, das menschliche Altern zu erklären und zu verstehen, ohne dass die Wertungen von Alterslob und Altersklagen einbezogen werden.

---

60 Göckenjan 2000, 20.

Bereits das Wort „alt“ lässt die kulturellen und normativen Bedeutungsschichten anklingen, auch wenn man es nur in deskriptiver Absicht verwendet. So entsteht eine neue Systematik der körperlichen Erscheinungsformen mit Altersbildern, die zu hinterfragen sind. Der Sozialgerontologie John Vincent wirft beispielsweise der Biogerontologie vor, unreflektiert traditionelle negative Altersbilder zu übernehmen. Auf dieser unbegründeten Haltung verfolge man eine eigene ethisch-praktische Agenda für den Umgang mit der Lebensphase Alter, zu der es bessere Alternativen gebe. Dieser Vorwurf verknüpft die biogerontologische Konzeption des Alters mit individualethischen Fragen des guten Lebens. Wie sich zeigen wird, besitzen sowohl bio- als auch sozialgerontologische Untersuchungen wertende Interpretationen des körperlichen Alterns. Die praktische Ausrichtung beider Wissenschaftsdisziplinen befindet sich daher in einem Konflikt der Interpretationen des Alters und in einem Streit um den richtigen Umgang mit Alternsprozessen. Diese praktischen Ausrichtungen beziehen sich auf Vorstellungen des guten Lebens im Alter und begeben sich damit auf das Gebiet der Moralphilosophie, insbesondere der Ethik des guten Lebens. Die Auseinandersetzung der Bio- und Sozialgerontologie und ihr normativer Gehalt sind deswegen einer moralphilosophischen Reflexion zu unterziehen.<sup>61</sup> Die biogerontologische Konzeption des körperlichen Alterns zu kennen, ist die unverzichtbare Grundlage für eine solche Auseinandersetzung. Wichtig ist auch ein knapper Überblick derjenigen Phänomene, an die sie sich anschließt.

Bevor die neue Biologie des Alters entstanden ist, halten bereits zahlreiche Autoren aller Epochen in naturwissenschaftlichen, philosophischen, literarischen oder religiösen Texten akribisch die unterschiedlichen Erscheinungsformen des körperlichen Alterns und des hohen Alters fest. Gebrechlichkeit und Funktionsverluste spielen darin seit den ältesten bekannten Texten eine herausragende Rolle, woran sich über Epochen- und Kulturgrenzen hinweg wenig ändert. Simon de Beauvoir beginnt eine historische Übersicht entsprechender Aufzählungen mit einem etwa 4300 Jahre alten ägyptischen Text des Dichters Ptahhotep. Darin finden sich als Erscheinungsformen des hohen körperlichen Alters körperliche Schwäche, nachlassende Sinnesempfindungen (Sehen, Hören, Riechen, Schmecken), schwindende kognitive Fähigkeiten, insbesondere ein schwächeres Gedächtnis und chronische Schmerzen.<sup>62</sup> Eine weitere eindrucksvolle phänomenologische Beschreibung, die bereits in eine medizinische Diagnostik übergeht, enthält ein Zitat des Predigers Salomo (der Auslegung des Exegeten Maurice Jastrow zufolge): Nachlassen der Sehkraft, Taubheit, körperliche Schwäche, Verdauungsbeschwerden, Leber- und Niereninsuffizienz, Kurzatmigkeit, nachlassende Potenz, weiße Haare, Krümmung der Wirbelsäule und nachlassende geistige Fähigkeiten.<sup>63</sup> Die historische Permanenz dieses Themas sei nach de Beauvoir besonders hervorzuheben. Das Alter sei zweifellos organisch ein Abstieg und als solcher von den meisten Menschen gefürchtet worden<sup>64</sup>, was die rein deskriptive Phänomenologie der Alterserscheinungen mit einer elementaren Wertung verknüpft. Der Verlust durch das Altern und die Klage bzw. der

61 Z. B. Vincent 2006, vgl. Kap. 6.6-6.11.

62 Beauvoir 2008, 116.

63 Beauvoir 2008, 120.

64 Beauvoir 2008, 117.

Zorn darüber gehören, wie man ergänzen kann, zu den Grundthemen der Poesie seit ihren erhaltenen Anfängen, etwa bei Sappho<sup>65</sup> bis zu ihrer Gegenwart bei Dylan Thomas<sup>66</sup>, um nur zwei der berühmteren Beispiele zu nennen. Eine vollständige Aufzählung würde einen großen Teil der Dichtung umfassen.

Ihre eigene Phänomenologie des hohen Alters entwickelt de Beauvoir gemäß dem Wissensstand der Geriatrie der 1970er Jahre.<sup>67</sup> Sie beschreibt die Depigmentierung des Haars, die nachlassende Elastizität der Haut, durch Knorpelwachstum vergrößerte Ohren und Nase, die Veränderung des Skeletts durch Osteoporose, Arterienverkalkung, Bluthochdruck, Rückbildung der inneren Organe, verringertes Tast-, Geschmacks-, Geruchs-, Hör- und Sehvermögen sowie Rückbildung der Geschlechtsorgane und der endokrinen Drüsen. Aufgrund dieser Merkmale lasse sich das Alter eines Menschen recht genau bestimmen. Bis auf einige physiologische Details, die auf neueren anatomischen Kenntnissen beruhen, unterscheidet sich die phänomenologische Liste de Beauvoirs zunächst nicht grundlegend von derjenigen des Predigers Salomo. Zu Beginn ihrer Aufzählung zeichnet sich jedoch ab, dass gerade eine neue Form von Wissen über körperliche Alterserscheinungen entsteht, das die Resultate von Prozessen auf molekularer, zellulärer und histologischer Ebene beschreibt. Dazu gehören die Zunahme von bestimmten chemischen Verbindungen, eine gestörte Proteinsynthese, die abnehmende Fähigkeit zur Zellerneuerung und eine entsprechende Abnahme von funktionalem Gewebe. Diese Phänomene reflektieren für de Beauvoir den letzten und neuesten Wissensstand ihrer Zeit. Sie hält fest, dass diese Erkenntnisse jedoch noch nicht sehr weit gediehen seien.<sup>68</sup>

## II.2 Gebrechlichkeit als Verbindungsstück zwischen alter und neuer Phänomenologie des Alters

Dies hat sich in den vier Jahrzehnten seit der Erstauflage von de Beauvoirs Klassiker über das Alter grundlegend geändert. In dieser Zeit ist es der Forschung gelungen, eine umfassende Übersicht über elementare biologische Alterungsprozesse zu liefern. Die Beschreibung der molekularen Erscheinungsformen erinnert dabei teilweise an sehr alte Vorstellungen wie die Anhäufung von Abfallstoffen.<sup>69</sup> „Accumulation of molecular damage“ gehört zu den elementaren, in der Literatur omnipräsenten Grunddefinitionen des biologischen Alterns.<sup>70</sup> Die neu entstandene gegenwärtige Phänomenologie des Alters umfasst veränderte Moleküle, das Erscheinungsbild der „seneszenten“ Zelle und die Merkmale alternden Gewebes, das beispielsweise weniger Stammzellen aufweist. Alle diese Phänomene bedingen einander: Molekulare Schäden führen zur Teilungsunfähigkeit oder zum programmierten Zelltod bzw.

65 Schrott 1997, 138.

66 Vgl. z. B. „Do not go gentle into that good night“ in: Thomas 1952.

67 Beauvoir 2008, 31ff.

68 Beauvoir 2008, 31.

69 Vgl. z. B. Schäfer 2004a, 47ff.

70 Z. B. Kirkwood 2008.

Apoptose einer einzelnen Zelle. Wenn Zellen sich nicht mehr teilen oder absterben, führt dies zu Kennzeichen alternden Gewebes.

Eine besonders interessante Erscheinungsform, wie alte und neue Phänomenologie des Alters miteinander verbunden werden können, ist die Gebrechlichkeit. Geriater wie Linda P. Fried, oder Kenneth Rockwood<sup>71</sup> haben vorgeschlagen, „Gebrechlichkeit“ oder „frailty“ als klar abgrenzbares klinisches Syndrom mit einer biologischen Basis zu definieren. Die Fachzeitschrift *Biogerontology* hat 2010 den biologischen Grundlagen der „frailty“ ein Sonderheft gewidmet.<sup>72</sup> In der Geriatrie gibt es trotz der genannten Bemühungen eine Kontroverse um eine genaue Definition. Ein Konsens besteht jedoch darin, dass „frailty“ allgemein als ein Zustand von physiologischer Schwäche und Funktionsverlust verstanden wird, der zwar von Krankheiten verursacht werden kann, aber nicht mit einer genau abgrenzbaren, einzelnen Erkrankung gleichzusetzen ist. Während in diesem Kontext also eine biomedizinische Neudefinition vorgenommen wird, kann man mit Göckenjan die Gebrechlichkeit zum Symbolsystem des alten Körpers zählen, mit dem zahlreiche kulturelle, evaluative und existentielle Bedeutungen verknüpft sind. Solche Bedeutungselemente finden sich auch in der neu vorgeschlagenen Perspektive.

Die Herausgeber des erwähnten *Biogerontology*-Sonderhefts um den Geriater Tamas Fulop, eine interdisziplinäre Gruppe von Geriatern, Immunologen und Epidemiologen, wollen „frailty“ als Übergangszustand zwischen dem sogenannten „erfolgreichen“ und dem „pathologischen“ Altern definieren.<sup>73</sup> Prinzipiell könne man davon ausgehen, dass dieser Zustand sich ändern lasse, da nicht alle alten Menschen gleichermaßen entsprechende Symptome zeigen würden. „Frailty“ oder „Gebrechlichkeit“ als klinisches Syndrom zeichnet sich nach den Übersichtsarbeiten von Fried et al. und von Fulop et al. durch nachlassende Muskelkraft, Erschöpfung, schwache Griffstärke und langsamen Gang aus, die von Fried zu den für die Diagnose relevanten Merkmalen des Phänotyps gezählt werden.<sup>74</sup> „Gebrechliche“ Ältere haben außerdem ein erhöhtes Risiko, einen beschleunigten körperlichen und geistigen Niedergang zu erleiden. Gesteigert sind außerdem die Risiken für Behinderung und Tod.

Dies sind Beobachtungen, die bereits antiken Autoren möglich gewesen wären. Solche Beschreibungen des Phänotyps der Gebrechlichkeit auf der Ebene des Organismus werden durch die neue biogerontologische Forschung auf der molekularen Ebene ergänzt. Unklar sind noch die genauen pathophysiologischen Mechanismen und die einzelnen Signalfade, die zur „frailty“ führen. Es handelt sich nach Fulop et al. um ein komplexes System unterschiedlicher Faktoren, einschließlich von Lebensumständen und -stilen. Sie stellen außerdem zahlreiche Wechselwirkungen fest. Einig sind sich diese Forscher darüber, dass „frailty“ molekular unter anderem mit chronischen Entzündungsprozessen assoziiert ist.<sup>75</sup> Zur Phänomenologie der Gebrechlichkeit gehören demnach neben äußerlich erkennbaren Erschei-

71 Fried Tangen et al. 2001, Rockwood Fox et al. 1994.

72 Vgl. Fulop Larbi et al. 2010.

73 Fulop Larbi et al. 2010, 549.

74 Fried Tangen et al. 2001, M148.

75 Fulop Larbi et al. 2010, 553.

nungsformen wie einer abnehmenden Muskelmasse auch molekulare Befunde, wie ein bestimmter Pegel von proinflammatorischen Cytokinen und andere molekulare Indikatoren eines chronisch-inflammatorischen Zustands.<sup>76</sup>

Am Beispiel der Gebrechlichkeit wird deutlich, wie Schäden und Dysfunktion auf molekularer Ebene mit einem Zustand allgemeiner körperlicher Schwäche und eingeschränktem Funktionsvermögen verknüpft werden können. Außerdem markiert dieser Zustand kulturell und existentiell den Übergang in eine Phase des Alters, in der man von der Pflege und Unterstützung anderer abhängig ist. Von den Geriatern Fried und Rockwood wird dieser Zustand als medizinisch behandlungsbedürftig eingestuft, ebenso von Fulop et al. Allerdings sind sich die letztgenannten Autoren unsicher, in welche Relation sie das Syndrom der Gebrechlichkeit zum statistisch durchschnittlichen Alternsprozess setzen sollen. Einerseits bezeichnen sie es ebenfalls als geriatrisches Syndrom. Die Gebrechlichkeit sei ein Zwischenstadium, das sich vom Paradigma des „erfolgreichen“ Alterns unterscheide. Sie signalisiere den Beginn von altersassoziierten Erkrankungen. Andererseits bezweifeln sie, ob es sich um eine distinkte klinische Entität handle und nennen es „semipathologisch“.

Dieser Begriff bleibt unklar und drückt das Unbehagen aus, Prozesse, die zum statistisch gewöhnlichen Altern gehören als „pathologisch“ zu bezeichnen. Dennoch werden nach dieser Definition auch die molekularen Merkmale der Gebrechlichkeit zu den äußeren Erkennungsmerkmalen des Alterns, das nicht „erfolgreich“ verläuft. Damit stellt sich die Frage, ob Gebrechlichkeit überhaupt vermieden werden könnte. Obwohl die genannten Autoren aus der Geriatrie mehrere mögliche Interventionen vorschlagen, seien deren Erfolgsaussichten noch bescheiden. Das legt die Frage nahe, ob körperliches Altern, insofern es zur Gebrechlichkeit führt, zwangsläufig als „Scheitern“ betrachtet werden müsste.

Die letztere Schlussfolgerung erklärt, weshalb Fulop et al. Gebrechlichkeit lediglich als „semipathologisch“ einstufen. Denn „pathologisch“ ist ihrer Konzeption zufolge die Alternative zu „erfolgreich“. Hinter dieser begrifflichen Unsicherheit verbirgt sich also eine ethische Ambivalenz. Obwohl es zunächst naheliegend zu sein scheint, Gebrechlichkeit als klinisches Syndrom einzustufen und medizinisch zu behandeln, sind damit problematische ethische Urteile verknüpft. Es ist wenig sinnvoll, Gebrechlichkeit als eine Art von mangelndem Erfolg beim Altern zu sehen, wenn sie sich weder medizinisch noch mit anderen Mitteln verhindern lässt. Wenn nicht klar ist, ob sie als pathologisch zu betrachten ist, deutet das auf die Alternative hin, Gebrechlichkeit schlicht zu akzeptieren, anstatt medizinisch zu behandeln. Diese Akzeptanz könnte darauf beruhen, dass man sich aus Klugheit in das Unvermeidliche fügt oder darauf, dass man im körperlichen Altern einen Sinn erkennt, der sich biomedizinisch nicht erschließen lässt.

Dabei zeigt gerade die molekulare Signatur von Gebrechlichkeit deutliche Überschneidungen mit derjenigen von biologischen Alternsprozessen im Allgemeinen. Es handelt sich neben den erwähnten immunologischen Merkmalen um dysfunktionale Moleküle wie geschädigte Mitochondrien-DNA.<sup>77</sup> „Dysfunktional“ in einem biologischen Sinn, der angibt,

76 Vgl. z. B. Arking 2006, 471.

77 Fulop Larbi et al. 2010, 550.

dass ein Molekül seine angenommene Funktion in einer Zelle nicht mehr erfüllt, darf nicht mit „schlecht für“ gleichgesetzt werden. Das wäre ein offensichtlicher Sein-Sollen-Fehlschluss von deskriptiven Prämissen auf eine normative Konklusion. Allerdings wird anhand der Gebrechlichkeit deutlich, wie leicht in diesem Kontext die Grenze von einem biologischen Ist-Zustand („Dieser Zustand ist durch mangelnde Funktionalität von Molekülen charakterisiert“) zu einem moralischen Soll-Zustand („Dieser Zustand soll verhindert werden.“) überschritten werden kann. Denn nicht unbedingt jede beschädigte Mitochondrien-DNA ist schlecht für eine Person. Aber die Gebrechlichkeit wird als Zustand eingestuft, der zu vermeiden sei, weil er zu Einschränkungen führt und Leiden verursacht. Dysfunktionale Moleküle sind insofern tatsächlich schlecht für jemanden, als sie zu den kausalen Faktoren gehören, die Zustände wie Gebrechlichkeit hervorbringen. Das gilt ebenso für andere Bestandteile der neuen Phänomenologie von biologischen Alternsprozessen. Aber auch hier ist daran zu erinnern, dass ethische Alternativen wie die Akzeptanz zu prüfen sind, bevor der praktische Schluss von „dysfunktional“ zu „schlecht für“ und „zu verhindern“ vollzogen wird. Die Ambivalenz, die in diesem Kontext im Begriff „semipathologisch“ zum Ausdruck kommt, führt zur elementaren Schwierigkeit der Ethik von Eingriffen in Alternsprozesse, wo man die Grenze zwischen entschiedener Intervention und Akzeptanz ziehen sollte. Weder die Biogerontologie noch die Sozialgerontologie können eine solche Grenze ziehen, ohne ihre eigenen fundamentalen normativen Grundlagen und deren Voraussetzungen besser zu reflektieren, als das bisher geschehen ist. Der Ausgangspunkt dieser Debatte sind jedoch die Veränderungen auf molekularer und zellulärer Ebene, die die Biogerontologie entdeckt hat: die neue biogerontologische Phänomenologie des Alterns.

### II.3 Molekulare und zelluläre Phänomene des Alterns

Der gesamte Beitrag der Biogerontologie zu den körperlichen Erscheinungsformen des Alterns auf molekularer, zellulärer und histologischer Ebene ist kaum noch überschaubar. Sämtliche molekularen Hauptbestandteile der Zelle zeigen charakteristische Veränderungen. Besonders relevant erscheinen dabei vor allem diejenigen der DNA und von Proteinen, die wiederum zu zellulären Veränderungen (senescente Zellen, Zelltod) und zu Veränderungen im Gewebe führen (z. B. nachlassende Elastizität der Arterien oder der Haut, geringerer Anteil an funktionalen Stammzellen bzw. höherer Anteil an Stammzellen, die seneszent sind oder durch Apoptose zerstört werden).<sup>78</sup>

Zahlreiche Theorien existieren ebenfalls zu den Prozessen, die zu solchen Veränderungen führen. Nach der Art und dem Hauptmerkmal bzw. dem Resultat solcher Veränderungen lassen sich unterschiedliche biologische Theorien des Alterns kategorisieren, was in einer neueren Untersuchung zu 300 unterschiedlichen „Theorien“ geführt hat.<sup>79</sup> Einige Konzepte dieser Theorien haben mittlerweile Eingang in alltägliche Vorstellungen gefunden, wie z. B. die Theorie der Schäden durch freie Radikale. Andere Theorien verstehen biologisches Al-

<sup>78</sup> Kirkwood 2005b.

<sup>79</sup> Medvedev 1990

tern vor allem als Resultat von veränderten, fehlgefalteten und dysfunktionalen Proteinen und verkürzten Telomer-Enden.<sup>80</sup>

Im Fokus stehen dabei Schäden an der DNA des Zellkerns und der Mitochondrien. Freie Sauerstoff- und andere Radikale schädigen sowohl die DNA des Kerns und in einem noch größeren Ausmaß auch diejenige der Mitochondrien, was in der Theorie des oxidativen Stresses als Altersursache zusammengefasst wird, als deren Begründer der prominente Biogerontologe Denham Harman gilt.<sup>81</sup> Zusätzlich häufen sich Mutationen in der Zellkern-DNA und der Mitochondrien-DNA an, während gleichzeitig ebenfalls altersassoziiert die Effizienz der einschlägigen Reparaturmechanismen nachlässt. Diese Prozesse führen zu einer dysfunktionalen Zelle, die „seneszent“ wird oder von den körpereigenen Kontrollmechanismen als beschädigt erkannt wird, worauf eine Apoptose eingeleitet wird.

Die Telomer-Enden der DNA verkürzen sich nach jeder Zellteilung, weshalb eine Zelle sich nicht beliebig oft teilen kann (Hayflick-Limit). Kürzere Telomer-Enden gehören zum phänomenologischen Erscheinungsbild der alternden Zelle: der replikativen Seneszenz.<sup>82</sup> Verkürzte Telomer-Enden werden von Kontrollmechanismen wie dem p53-Mechanismus als DNA-Schaden erkannt, wodurch der programmierte Zelltod eingeleitet wird. Dies lässt auf einen Zusammenhang zwischen Altern und Krebs schließen sowie auf verkürzte Telomer-Enden als Schutzmechanismus gegen die Entstehung von Tumoren. Für ihre langjährige Forschung hierzu haben Elizabeth Blackburn, Carol Greider und Jack W. Szostak 2009 den Nobelpreis in Medizin und Physiologie erhalten.<sup>83</sup>

Neben Schäden an der DNA und der Mitochondrien-DNA (mtDNA) gehören dysfunktionale (fehlgefaltete oder durch Oxidation beschädigte und sich aggregierende) Proteine zu den wichtigsten Erscheinungsformen des biologischen Alterns, bei denen vermutet wird, dass sie ebenfalls zur Entstehung von altersassoziierten neurodegenerativen Erkrankungen beitragen.<sup>84</sup> Fehlfaltete Proteine häufen sich durch unterschiedliche Prozesse in und außerhalb der Zelle an. Es bilden sich beispielsweise fibrillare Amyloide, die mit zahlreichen altersassoziierten Erkrankungen (vor allem neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer) in Verbindung gebracht werden, sowie sogenannte „amorphe Aggregate“, deren Korrelation mit dem Alternsprozess und altersassoziierten Erkrankungen jedoch noch wenig erforscht ist.<sup>85</sup> Gleichzeitig lässt auch hier das körpereigene Reparatursystem zur Sicherung der Qualität, zur Reparatur und zum Abbau solcher fehlgefalteter Proteine nach. Als Phänomen des körperlichen Alterns lässt sich entsprechend eine nachlassende Aktivität von Chaperonen nachweisen, die den korrekten Aufbau von Proteinen stützen. Ebenso ist das Ubiquitin-Proteasom-System weniger aktiv, das fehlgebildete Proteine abbaut.<sup>86</sup>

80 Für eine Übersicht unterschiedlicher Aspekte und des Grades, in dem sie belegt sind vgl. Arking 2006, 361.

81 Vgl. Muller Lustgarten et al. 2007, Harman 2009, Khrapko Vijg 2009

82 Vgl. z. B. Brassington 2009, Behl Hartl 2007.

83 House of Lords Science and Technology Committee 2010, Cholbi 2010.

84 Dillin Cohen 2011.

85 Für eine Übersicht vgl. Lindner Demarez 2009, 984.

86 Lindner Demarez 2009, 984ff.



Eine weitere Erscheinungsform des Alterns auf molekularer Ebene ist die Anhäufung sogenannter „Advanced Glycation Endproducts“ (AGEs). Dies sind Lipide oder Proteine, die mit einem Zuckermolekül ohne die Beteiligung eines Enzyms verbunden worden sind. Sie können sowohl exogener als auch endogener Herkunft sein und entstehen durch den erhöhten Glukosestoffwechsel bei Diabetes vermehrt. Ihre Akkumulation wird zudem mit Erscheinungsformen des alternden Gewebes, z. B. in Muskeln, verknüpft.<sup>87</sup>

Die elementaren molekularen Veränderungen stellen nicht nur einen wesentlichen Bestandteil des biogerontologischen Wissensstands dar, sondern auch einen wichtigen Ausgangspunkt für Erklärungen von Ursachen des biologischen Alterns. Bereits aus dieser kurzen Übersicht kann man erkennen, dass es sich um eine große Anzahl unterschiedlicher Prozesse handelt, die stochastisch bzw. durch Zufallsereignisse bedingt sind. Molekulare Veränderungen, die man Alternsprozessen zuordnet, werden außerdem als kausale Faktoren für altersassoziierte Erkrankungen eingestuft, die in einer komplexen Wechselwirkung untereinander und mit anderen, äußeren Faktoren stehen, einschließlich der Lebensumstände und des Verhaltens. Neue Interventionen der Diagnostik, der Prävention und der Therapie altersassoziierter Erkrankungen, die auf Eingriffen in das biologische Altern beruhen, zeichnen sich ab. Aber gleichzeitig wird die Schwierigkeit deutlich, in ein komplexes System sich wechselseitig beeinflussender, stochastischer Faktoren einzugreifen. Auch für die ethische Reflexion der Implikationen der Biogerontologie und ihrer möglichen Anwendung in der Medizin ist die molekulare Ebene von grundlegender Bedeutung. Denn bereits auf dieser Ebene wird biologisches Altern per Definition allgemein mit „Dysfunktion“ oder „beschädigt“ bzw. „schadhaft“ gleichgesetzt. „Dysfunktion“ wiederum wird mit „behandlungsbedürftig“, „schädlich“ und „schlecht für“ identifiziert. Das Beispiel der Gebrechlichkeit verdeutlicht, dass die Identifikation von „dysfunktional“, „schädlich“ und „schlecht für“ problematisch ist. Praktische Schlüsse aus der molekularen Dysfunktionalität bedürfen einer eigenen ethischen Reflexion. Neben der Dysfunktionalität der molekularen Signatur des biologischen Alters ist seine Definition und Messung ein weiterer wichtiger Ansatzpunkt für eine solche Reflexion. Aus Sicht der Biogerontologie zeigt sich die Feinstruktur des biologischen Alterns an der Dysfunktion von Molekülen. Der Grad seines Fortschritts wird so definiert, dass er durch die Todesnähe messbar wird.

#### II.4 Das biologische Alter: die tickende Uhr der Moleküle

Die neue Phänomenologie des biologischen Alterns umfasst zahlreiche molekulare, zelluläre und histologische Phänotypen, die mit einem Gesamtzustand wie demjenigen der „Gebrechlichkeit“ verbunden werden können. So entsteht ein Bild des biologischen Alterns, das die unterschiedlichen Ebenen des Körpers umfasst. Ein nächster Schritt wäre, mit der Hilfe solcher Phänotypen den Alterungszustand eines Individuums objektiv messbar zu machen. Dieses biologische Alter ist nur indirekt mit dem Vergehen der Zeit korreliert. Denn der biologische Alterungszustand ist zwar von Ereignissen in der Zeit bestimmt, die z. B.

<sup>87</sup> Semba Nicklett et al. 2010.



bestimmte Moleküle beschädigen. Gleichzeitig müssen jedoch auch die Regenerationsmechanismen nachlassen und überfordert sein. Die kausalen Faktoren, die in den unterschiedlichen Alterungsprozessen eine Rolle spielen, sind nicht auf einfache und direkte Weise mit einem zeitlichen Ablauf verbunden, wie es von der Metaphorik der Jahreszeiten, die für die Lebensalter stehen, bisher nahegelegt wird. Deshalb muss man prinzipiell das chronologische vom biologischen Alter unterscheiden.<sup>88</sup>

Biogerontologen definieren das biologische Altern als Anhäufung von molekularen Schäden, welche die Kapazität der körpereigenen Reparatur- und Abbaumechanismen übersteigt. Das Resultat sind nachlassende körperliche Funktionen und eine erhöhte Anfälligkeit für Krankheiten und ein gesteigertes Mortalitätsrisiko. Dementsprechend weist eine alternde Population ein erhöhtes Sterberisiko in Form einer ansteigenden Kurve auf. Der Mathematiker Benjamin Gompertz stellte erstmals 1825 eine mathematische Formel eines derartigen Anstiegs auf. Gompertz-Kurven sind immer noch ein wesentlicher Bestandteil der Populationsforschung.<sup>89</sup>

Da sich also während Alternsprozessen molekulare Schäden anhäufen, ist naheliegend, dass das biologische Alter sich prinzipiell daran messen lassen muss. Dazu müsste man in der Lage sein, die Anzahl beschädigter Molekülen quantitativ zu bestimmen und in Relation zu einem alterungsbezogenen Verlauf solcher Messwerte bringen. Die gemessenen Größen, d. h. die molekularen Schäden und Stoffwechselprodukte, werden zu sogenannten Biomarkern des Alterns („biomarkers of aging“). Solche Biomarker können jedoch nicht nur auf molekularer Ebene angesiedelt sein. Wäre die entsprechende Forschung erfolgreich, dann könnte man das biologische Alter eines Individuums anhand bestimmter Werte auf Gewebs-, Organ-, oder Funktionsebene messen, wie z. B. der Menge bestimmter Moleküle in bestimmten Geweben, der Elastizität der Arterienwände, der maximalen Herzfrequenz oder der Griffstärke. Solche Messgrößen in Form von Biomarkern würden nicht nur ein biologisches Konzept des Alterns veranschaulichen und operationalisierbar machen. Der obigen Definition des biologischen Alters entsprechend, der zufolge biologisches Altern ein erhöhtes Krankheits- und Sterberisiko erzeugt, müssten sich durch Biomarker des Alterns auch Voraussagen in Bezug auf altersassoziierte Krankheiten und verbleibende Lebenszeit machen lassen. Außerdem ermöglichen solche Biomarker es, den Erfolg einer Intervention in den Altersprozess zu messen. Manipuliert man biologische Alternsprozesse wie gewünscht, dann müssen sich die Werte bestimmter Biomarker entsprechend ändern.<sup>90</sup>

Die Schwierigkeit, mit Hilfe solcher Biomarker das biologische Alter zu bestimmen, ist offensichtlich. Denn analog zum Takt der Zeitmessung in Sekunden müsste das biologische Altern in einem objektiv messbaren und vergleichbaren molekularen oder anderen Takt voranschreiten. Die molekulare Uhr des biologischen Alterns müsste ticken und dieses „Ticken“ müsste „hörbar“ zu vernehmen sein. Ein solches einfaches Ticken gibt es jedoch nicht. Verschiedene Autoren haben die Herausforderungen, die eine solche Messung dar-

88 Vgl. z. B. Arking 2006, 10ff.

89 Vgl. z. B. Kirkwood 2005b, Arking 2008.

90 Vgl. Arking 2006, 3.3 Individual Rates of Aging and the Use of Biomarkers, 73-90.

stellt, festgehalten. Sie sind teils theoretischer, teils praktischer Natur. Ein theoretisches Problem ist beispielsweise, dass es sich um einen grundlegenden und wichtigen Prozess handeln sollte. Das stellt uns aber vor die praktische Schwierigkeit, dass die Messung trotzdem keinen invasiven Eingriff darstellen dürfte, da dieser das biologische Alter voranschreiten lassen könnte. Ferner wäre erforderlich, dass der Biomarker in einer doppelten Funktion prädiktiv die verbleibende Lebensspanne als auch retrospektiv das abgelaufene Altern erfassen sollte.<sup>91</sup>

Solche Messungen können entweder „im Querschnitt“ („cross-sectional“) oder „longitudinal“ durchgeführt werden. Hier zeigen sich zusätzliche Schwierigkeiten. Denn eine Querschnittstudie, bei der zu einem bestimmten Zeitpunkt unterschiedliche Altersgruppen in einer Gesellschaft untersucht werden, analysiert mehrere Generationen, die während ihres Lebenslaufs mit sehr unterschiedlichen Bedingungen konfrontiert worden sind. Sie erfasst Werte von verschiedenen Altersgruppen zum gleichen Zeitpunkt. Diese dürfen aber nicht mit der Abfolge der verschiedenen Altersstufen einer einzelnen Person gleichgesetzt werden. Denn wie diese Personen körperlich und biologisch gealtert sind, ist möglicherweise von vollkommen anderen äußeren Faktoren abhängig. Ein gleichmäßig ablaufender biologischer Alterungsprozess lässt sich daraus nur schwer ableiten. Gerade das 20. Jahrhundert mit seinen Katastrophen, Kriegen und einer sehr langen Wohlstandsperiode ist dafür ein prägnantes Beispiel. Die Werte von Fünfzigjährigen und die von Achtzigjährigen, die im Jahr 2000 gemessen werden, haben eine geringe Aussagekraft für die zukünftigen Werte derjenigen, die im Jahr 2030 Fünfzig- oder Achtzigjährig sein werden.

Dagegen werden bei einer longitudinalen Studie die Werte einzelner Personen über einen längeren Zeitraum ihres Lebenslaufs erfasst. Aber auch hier ist ein Vergleich schwierig zu realisieren. Bereits aus der Definition des biologischen Alterns als Anhäufung molekularer Schäden aufgrund zufälliger Ereignisse wird deutlich, dass diese Schäden auch innerhalb einer Generation keineswegs bei allen Individuen in gleicher Form vorkommen. Lebensstile und Umweltbedingungen sind zu berücksichtigen. Relevante Faktoren können schwer zu messen oder leicht zu übersehen sein, unter anderem auch deswegen, weil sie sehr früh im Leben eines Menschen das Altern und die Lebensphase Alter beeinflussen können. Studien, die diesen Umstand berücksichtigen, müssen sehr lange dauern und sind entsprechend aufwendig und kostspielig. Ein ganzer Forschungszweig, die „life course“- oder „Lebenslaufs“-Forschung hat sich mittlerweile in der Gerontologie etabliert und ist in den Mittelpunkt des sozialgerontologischen Interesses gerückt. Wenn man biologische Alternsprozesse messen will, kommt man an solchen Studien nicht vorbei.

Schließlich können sich die Schwierigkeiten von Längsschnitt- und Querschnittstudien auch vereinen. In einer Querschnittstudie könnte z. B. der Durchschnittswert einer bestimmten Altersgruppe ein vollständig anderer sein, als der analoge Wert in einer anderen Querschnittstudie zu einem späteren Zeitpunkt. Den Grund dafür herauszufinden, könnte sehr schwierig sein. Beispielsweise könnten Umweltbedingungen, denen nur eine dieser Altersgruppen ausgesetzt ist, für den Effekt des biologischen Alterns gehalten werden.

<sup>91</sup> Ingram Nakamura et al. 2001.



<http://www.springer.com/978-3-658-03377-4>

Ethik der Biogerontologie

Ehni, H.-J.

2014, VIII, 279 S., Softcover

ISBN: 978-3-658-03377-4