

---

## 2 Was ist Biogerontologie?

Hans-Jörg Ehni

---

### 2.1 Zur Einordnung des Forschungsfeldes

Der erste Zusammenschluss von Wissenschaftler/innen, die sich mit dem Alter(n) beschäftigten, wurde 1938 als „Deutsche Gesellschaft für Altersforschung“ in Leipzig von Medizinern gegründet. Diese Gesellschaft wurde in Ost- und in Westdeutschland getrennt fortgeführt, bis aus den beiden Vorläufern 1991 die „Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie“ hervorging.<sup>1</sup> Zumindest in Deutschland zeigt die Gerontologie<sup>2</sup> damit eine große Nähe zur Medizin, wenn sie sich auch schon von Beginn an interdisziplinär verstand. Im Unterschied zur Geriatrie, die sich mit den besonderen medizinischen Bedürfnissen und Eigenschaften älterer Menschen beschäftigt, führt die Gerontologie Grundlagenforschung über Alternsprozesse und die Lebensphase Alter durch. Allerdings gibt es auch in der Gerontologie praktische Zielsetzungen, die durch die Herausforderungen des demographischen Wandels auch verstärkt nachgefragt werden. Die wichtigsten wissenschaftlichen Disziplinen, die dazu einen Beitrag leisten, sind die Soziologie, die Psychologie und die Biologie. Für den biologischen Zweig der Gerontologie hat sich seit Kurzem der Ausdruck „Biogerontologie“ etabliert.

Die Biogerontologie selbst teilt sich wiederum in unterschiedliche theoretische Gebiete auf: so etwa die Erforschung von molekularen Mechanismen des Alterns, die vergleichende Alternsforschung bei unterschiedlichen Organismen oder die Evolutionstheorie des Alterns. Dabei verfolgt man nicht nur theoretische, sondern auch praktische Ziele, die sich mit denjenigen anderer gerontologischer Disziplinen überschneiden. Genannt werden gesundes Altern, Interventionen und Präventionsstrategien gegen altersassoziierte Erkrankungen oder eine Morbiditätskompression durch eine verlängerte gesunde Lebensspanne. Solche Ziele machen die Biogerontologie zu

---

<sup>1</sup> Vgl. <http://www.dggg-online.de/wir/geschichte.php> (Zugriff: 12.09.2014).

<sup>2</sup> Die Bezeichnung Gerontologie ist eine Zusammensetzung der griechischen Wörter γέρων (sprich: *géron*) „Greis“ und λόγος (sprich *lógos*) „Lehre“.

einem interessanten Forschungsfeld der Zukunft bzw. sie werden von Biogerontologen und Biogerontologinnen auch deswegen formuliert, um die staatliche Forschungsförderung auf das eigene Gebiet und seinen möglichen gesellschaftlichen Nutzen aufmerksam zu machen. So stellt man als Gewinn, wenn die Gesellschaft bereit ist, in die entsprechende Forschung zu investieren, eine „Langlebigkeitsdividende“ in Aussicht (vgl. unten 2.4 Ziele der Biogerontologie). Diese Art der Dividende soll dadurch anfallen, dass die möglichen Folgen des demographischen Wandels abgemildert werden, etwa durch geringere Pflegebedürftigkeit, niedrigere Belastungen für das Gesundheitswesen und längere Lebensarbeitszeit, also größere Produktivität und niedrigere Belastung der Rentenkassen.

Gleichzeitig scheint eine Anwendung dieser Forschungsergebnisse beim Menschen in Form von medizinischen Interventionen für viele der führenden Experten und Expertinnen aus diesem Gebiet greifbar nahe zu sein (vgl. Butler et al. 2008). Eine solche Anwendung wird gegenwärtig in Deutschland noch wenig diskutiert. Im angelsächsischen Sprachraum haben 2009 die Royal Society (vgl. Partridge 2010) und die Academy of Medical Sciences (vgl. The Academy of Medical Sciences 2009) die oben erwähnten Berichte dieser Forschung und ihren Potentialen gewidmet. Noch intensiver gefördert wird die Erforschung der biologischen Grundlagen des Alterns mit Blick auf die Medizin ebenfalls vom National Institute of Aging in den USA, sodass der Bericht der Academy of Medical Sciences trotz mehrerer Exzellenzzentren einen Rückstand Großbritanniens gegenüber den USA sieht (The Academy of Medical Sciences 2009). In Deutschland weist das Fraunhofer-Institut in einem Foresight-Prozess und Bericht für das Bundesministerium für Bildung und Forschung auf die Zukunftsträchtigkeit dieser Technologie hin (Cuhls et al. 2009). Dieser Report erwähnt ebenfalls erste Ansätze, eine entsprechende Forschungslandschaft zu schaffen, die jedoch selbst gegenüber Großbritannien noch zurückstehen.

In einigen europäischen Ländern, zu denen auch Deutschland gehört, befinden sich also die institutionellen Strukturen der Biogerontologie immer noch in der Entstehungsphase. Europaweit gibt es im Vergleich zu den USA nach wie vor keine vergleichbar umfangreiche und systematische Forschungsförderung zum Thema „Altern“. Das Budget des National Institute on Aging betrug 2012 1.129.987.000 US-\$. In diesem Budget gehen 166.231.000 US-\$ der extramuralen Forschungsförderung in die Erforschung der Biologie des Alterns, ca. die dreifache Summe ist den Neurowissenschaften gewidmet. In der Rechtfertigung dieses Budgets wird auf den demographischen Wandel verwiesen und auf die Herausforderung durch altersassoziierte Erkrankungen. Hervorgehoben werden dabei *Genome Wide Association Studies* (GWAS), in denen Risikofaktoren für altersassoziierte Erkrankungen ermittelt werden könnten. Genannt wird auch die Suche nach Langlebigkeitsgenen, die zur Erforschung der grundlegenden Mechanismen und Prozesse des Alterns gehört. Diese Forschung könne zur Entwicklung von medizinischen Interventionen beitragen,

durch welche die menschliche Lebensspanne bei einer besseren Lebensqualität verlängert werden könnte. Deutlich wird hier der Übergang von der Grundlagenforschung zur klinischen Forschung empfohlen und vollzogen, wobei auch einige aussichtsreiche Interventionen einzeln genannt werden.<sup>3</sup>

In Europa ist die Forschungslandschaft in Großbritannien am weitesten entwickelt, wo die Universitäten in Newcastle (*Institute for Ageing and Health*) und London (*Institute for Healthy Ageing*) „Centers of Excellence“ darstellen. Die Situation der Biogerontologie in Deutschland wurde vor einigen Jahren als „vergleichsweise unterentwickelt“ (Ahlerlert 1999) bezeichnet, woran sich in Relation zur finanziellen Forschungsförderung, die das NIA zur Verfügung stellt, nichts Grundlegendes geändert haben dürfte. Auch die Altersforschung insgesamt sei gegenüber dem angloamerikanischen Raum mit deutlich weniger Forschungsmitteln ausgestattet (von Kondratowicz 2003). Der erwähnte *Foresight-Prozess-Report* sieht die Institutionalisierung und die Forschungslandschaft der biologischen Altersforschung hierzulande noch im Aufbau. Dazu gehören das Max-Planck-Institut für die Biologie des Alterns in Köln und das Leibniz-Institut für Altersforschung/Fritz-Lipmann-Institut e. V. in Jena, das 2005 gegründet wurde und ein Graduiertenkolleg Biogerontologie organisiert.

Zusammenfassend kann man festhalten, dass sich global ein Trend abzeichnet, dass die biogerontologische Forschung an Einfluss und Wichtigkeit weiter gewinnen wird und mehr Forschungsmittel für sie bereitgestellt werden. Das mögliche gesellschaftliche Nutzenpotential wird sich in größeren Budgets für die biogerontologische Forschung widerspiegeln. Gleichzeitig befindet sich die Forschung im Übergang von der Grundlagenforschung zur Entwicklung möglicher medizinischer Interventionen. Diese Faktoren liefern wichtige Gründe dafür, die Biogerontologie und ihre Anwendung ethisch zu reflektieren und sich über sie in einem gesellschaftlichen Diskurs zu verständigen. Obwohl ihre genannten allgemeinen Ziele sich mit denjenigen anderer Bereiche der Gerontologie und auch der Geriatrie decken, unterscheidet sich doch die Strategie, die sie verfolgt, um diese Ziele zu erreichen, in einem ganz wesentlichen Punkt: Es geht hier um die Manipulation des biologischen Alterns selbst und nicht nur um die Prävention oder Therapie einzelner altersassoziierter Erkrankungen. Dies bringt die Biogerontologie zwar in die Nähe anderer altersbezogener Ansätze wie der Anti-Aging-Medizin oder utopischer Gruppierungen, die als Transhumanisten (Trans = jenseits, also jenseits des jetzigen Menschseins) eine Veränderung bzw. vorgebliche Verbesserung der menschlichen Natur anstreben. Solche Bestrebungen wurden aber bereits kritisch verfolgt und bewertet (vgl. Buchanan 2011, Harris 2007). Hier geht es speziell darum, die biogerontologische Forschung, ihre theoretischen Konzeptionen, Ziele und mögliche Anwendungen bzw. Interven-

---

<sup>3</sup> Vgl. <http://www.nia.nih.gov/research/dab> (Zugriff: 12.09.2014).

tionen als solche darzustellen und sie im Unterschied und Vergleich zu den genannten Praktiken konkret und angemessen ethisch zu reflektieren und zu bewerten.

## 2.2 Theoretische Grundlagen der Biogerontologie

### Was ist Alter(n) aus biologischer Sicht?

Körperliche Alterungsprozesse von Pflanzen, Tieren, Menschen

### Was erforscht die Biogerontologie?

Zwei aktuelle Forschungsfragen:

#### 1. Wie laufen Alterungsprozesse im Körper ab?

- Schäden an Molekülen häufen sich an.
- Reparaturmechanismen lassen nach.

#### 2. Wie hängen Alterung & Krankheit zusammen?

- Enger Zusammenhang, aber unklar, ob/wie die Alterung Krankheit verursacht.

Forschungsstand: Viele neue Erkenntnisse, aber das Altern ist noch lange nicht „entschlüsselt“.

### 2.2.1 Allgemeine Grundlagen

Noch 1990 veranschlagte der Biologe Zhores Medvedev in einem Klassifikationsversuch, dass es mehr als 300 unterschiedliche Theorien des biologischen Alterns gebe. Eine umfassende, vereinheitlichte Theorie des biologischen Alterns hielt er für unrealistisch (Medvedev 1990). Etwa 16 Jahre später erscheinen zwei Bände, die den Wissensstand der gegenwärtigen Biogerontologie dokumentieren. Robin Holliday (Holliday 2006) und Leonard Hayflick (Hayflick 2007a), zwei der prominentesten Vertreter des Fachs, leiten jeweils einen der Bände ein. Beide Einleitungen halten bereits in ihrem Titel fest, dass Altern bzw. biologisches Altern kein ungelöstes Problem mehr sei. Der Biogerontologie ist es also, wenn man diesen beiden Experten bei der Bestandsaufnahme ihres Fachs folgt, entgegen Medvedevs Skepsis, mittlerweile gelungen, einen theoretischen Rahmen zu entwickeln, der die verschiedenen Erklärungsansätze vereint. Diesen theoretischen Rahmen liefert die Disposable-Soma-Theorie („Disposable“ = „Entbehrlich“, „Soma“ = Körper“) von Thomas Kirkwood

und Robin Holliday, die eine molekulare, eine genetische und eine evolutionstheoretische Komponente besitzt (vgl. Kirkwood und Holliday 1979, Kirkwood 2008):

- Demnach ist auf der *molekularen Ebene* das biologische Altern eine Akkumulation von schadhaften Molekülen, die ihre zelluläre Funktion nicht mehr erfüllen können (z. B. von mutierter DNS, fehlgefalteten und sich miteinander verbindenden Proteinen und mit Zuckermolekülen verknüpften Lipiden), welche die Fähigkeit der körpereigenen Regulierungssysteme übersteigt, die für den Abbau und die Kontrolle solcher molekularer Schäden zuständig sind. Dadurch wird die Funktionalität von Zellen, Geweben und Organen immer mehr beeinträchtigt. Biogerontologinnen und Biogerontologen vermuten, dass diese Funktionsverluste letztlich zu altersbedingter Gebrechlichkeit und auch zu altersassoziierten Erkrankungen führen, wodurch die Grenze zwischen diesen und dem normalen Alterungsprozess verwischt werde (vgl. The Academy of Medical Sciences 2009, 21ff). Molekulare Schäden und körperliche Reparatur- und Instandhaltungsmechanismen sind dabei komplementäre Aspekte des biologischen Alterns. Während die biologischen Alterungsprozesse, bei denen sich molekulare Schäden akkumulieren, als „Seneszenz“ bezeichnet werden, sorgen die Prozesse, die für die zelluläre Instandhaltung fungieren, für „Langlebigkeit“. Weil ihre Kapazität begrenzt ist, selbst alterungsbedingt nachlässt oder von der Akkumulation von schadhaften Molekülen überfordert wird, ermöglichen sie das biologische Altern erst.
- Die so verstandene Seneszenz beruht auf stochastischen, d. h. zufälligen Ereignissen, die individuell verschieden sind. Anders als lange vermutet, ist das biologische Altern daher nicht genetisch programmiert, etwa in Form eines Programms, das zur Selbstzerstörung eines Organismus führt. Eine genetische Komponente wird jedoch für die „Langlebigkeit“ angenommen und die Suche nach sogenannten „Langlebigkeitsgenen“ gehört zu den Hauptbereichen der gegenwärtigen biogerontologischen Forschung (vgl. z. B. Franceschi et al. 2007).
- Die dominierende evolutionstheoretische Erklärung für die Entstehung dieser Form von Seneszenz und Langlebigkeit formuliert die erwähnte Disposable-Soma-Theorie, wie sie z. B. von Kirkwood zusammengefasst wird (vgl. z. B. Kirkwood 2005b). Die molekularen und genetischen Komponenten können zunächst unabhängig von dieser Theorie verstanden werden. Allerdings stellt die Disposable-Soma-Theorie einen allgemeinen Erklärungsrahmen bereit, der auch diese beiden Komponenten umfasst. Dieser zufolge müssen alle Organismen einen Kompromiss zwischen einer Investition von Ressourcen in Reproduktion und in körperliche Instandhaltung finden. Die Balance zwischen Reproduktion und körpereigener Reparatur ist das Ergebnis einer evolutionären Adaption. In diesem Rahmen übernimmt Kirkwood die zuvor von George C.

Williams und Peter B. Medawar formulierte Annahme von Geneffekten. Nach Medawar lässt die Wirkung der Selektion aufgrund der durch äußere Ursachen begrenzten Lebensspanne nach und ermöglicht so, dass genetische Schäden vererbt werden, die sich erst in späteren Lebensabschnitten negativ auswirken (ein Beispiel ist die Huntington'sche Krankheit). Solche vererbten Schäden können sich im Laufe der Evolution einer Spezies akkumulieren („Mutationsakkumulationsthese“) (Medawar 1952). Eine ergänzende Erklärung dazu wurde von George C. Williams aufgestellt: Manche genetisch vererbten Eigenschaften, die sich positiv in frühen Lebensjahren auswirken, könnten in späten Lebensabschnitten eine entgegengesetzte Wirkung („antagonistische Pleiotropie“) entfalten, ohne dass dies ein Selektionsnachteil wäre (z. B. ein aggressives Immunsystem) (Williams 1957).

Der Biogerontologe Suresh Rattan fasst diesen Wissensstand sehr anschaulich mit drei Prinzipien zusammen (Rattan 2007). Das „mechanistische Prinzip“ („mechanistic principle“) beruht auf der Grunddefinition des biologischen Alterns als Anhäufung von molekularen Schäden bei gleichzeitiger Abnahme des körpereigenen Potenzials zur Reparatur solcher Schäden. Das zweite Prinzip nennt Rattan „nicht-genetisch“ („non-genetic principle“). Im Gegensatz zur älteren Biologie des Alterns, die zu Beginn des 20. Jahrhunderts entwickelt wurde, bestreitet die Biogerontologie, dass es ein genetisches Programm gibt, durch das der Alternsprozess zentral gesteuert wird, wie es etwa beim Wachstum der Fall ist. Das bedeutet jedoch nicht, dass Altern überhaupt keine genetische Komponente besitzt. Die Langlebigkeit wird durch Gene mitbedingt, entweder durch solche die schädliche Auswirkungen haben oder durch solche, von denen man glaubt, dass sie etwa dafür verantwortlich sind, dass Hundertjährige häufig nicht an altersassoziierten Erkrankungen leiden (sog. „escapers“, von „escape“ = „entkommen“). Das dritte Prinzip ist das „evolutionäre lebensgeschichtliche Prinzip“ („evolutionary life history principle“) das zugleich den Grundgedanken der „Disposable-Soma-Theorie“ wiedergibt. Dieser besagt, dass die Lebensspanne einer biologischen Art das Resultat einer evolutionären Adaptation ist, in der eine Balance zwischen Reproduktion und körpereigener Regeneration und Reparatur erreicht worden ist: Die Organismen einer Art fallen in ihrer natürlichen Umgebung nach einer bestimmten Lebensdauer häufig äußeren Todesursachen (Hunger, Kälte, Fressfeinde) zum Opfer. So sind z. B. bei wildlebenden Mäusen etwa 90 % nach einem Jahr gestorben. An diese Lebensdauer sind die körpereigenen Reparaturmechanismen angepasst. Der Grundgedanke besteht darin, dass sich die „Investition“ einer Maus in eine fünfjährige Lebensspanne durch verbesserte körpereigene Reparatur bei einer gleichzeitig reduzierten Reproduktionsfähigkeit nicht „lohnen“ würde. Denn eine entsprechende genetische Variation würde schnell verschwinden, da ihre Träger weniger Nachkommen hinterlassen. Mäuse, die aufgrund ihrer genetischen Eigenschaften langlebig wären, würden zudem durch äußere Ursa-

chen wie Kälte oder Fressfeinde gleich schnell versterben wie genetisch kurzlebige Mäuse, die sich zusätzlich häufiger reproduzieren. Dieser Gedanke impliziert auch, dass Altern in freier Wildbahn kaum auftaucht. Denn bevor die körpereigenen Reparaturmechanismen nachlassen und ein Organismus altert, ist er bereits in der Regel äußeren Todesursachen zum Opfer gefallen. Altern ist also nach dieser Theorie ein Phänomen, das nur unter geschützten Bedingungen beobachtet werden kann, das heißt, wenn Organismen länger leben, als sie das in ihrer natürlichen Umgebung normalerweise tun.

Diese drei Prinzipien stehen in einer gewissen Erklärungshierarchie zueinander. Das mechanistische Prinzip fasst die empirischen Erkenntnisse zusammen, wie sich Alternsprozesse auf molekularer und zellulärer Ebene äußern und wodurch diese Veränderungen verursacht sind. Das nicht-genetische Prinzip hält komplementär dazu fest, dass es kein genetisches Programm gibt, das solche molekularen und zellulären Veränderungen hervorbringt. Andererseits weist es darauf hin, dass es auch ohne ein solches Programm genetische Faktoren gibt, und zwar solche, die molekulare Veränderungen zwar nicht hervorbringen, sondern beeinflussen, wie z. B. die körpereigenen Reparaturmechanismen. Deren Aktivität kann genetisch bedingt sein, wodurch genetische Faktoren einen indirekten Einfluss auf Alternsprozesse ausüben. Das dritte Prinzip des evolutionären Lebenslaufs liefert eine evolutionstheoretische Erklärung für die Phänomene, die von den beiden anderen Prinzipien beschrieben werden. Es erläutert, weshalb molekulare Schäden von Organismen nicht über eine unbegrenzte Zeitdauer repariert werden würden und weshalb ein genetisches Programm, das Alternsprozesse hervorbringt, eine unplausible Annahme sei.

Diese drei Prinzipien stellen auch den Ausgangspunkt für die Annahme dar, dass man Altern grundsätzlich manipulieren kann. Das nicht-genetische und das mechanistische Prinzip deuten darauf hin, dass Altern plastisch ist. Das evolutionäre Prinzip beschreibt Altern im Grunde als kontingenten Nebeneffekt der Evolution, der nicht direkt das Resultat von Selektionsprozessen ist. Wenn Altern zwar komplex und variabel ist, aber gleichzeitig auch kontingent und plastisch, dann scheint es theoretisch möglich zu sein, dass man es manipulieren kann. Praktisch ist dies in zahlreichen Tierexperimenten auch durchgeführt worden. Bevor die möglichen Anwendungen und ihre Ziele beschrieben werden, sollen die Grundkonzepte der Biogerontologie anhand dieser Prinzipien noch einmal etwas ausführlicher beschrieben werden (vgl. Rattan 2007).



## 2.2.2 Die „mechanistische“, molekulare Komponente des biologischen Alterns

Der gesamte Beitrag der Biogerontologie zur Erklärung der körperlichen Erscheinungsformen des Alterns auf molekularer, zellulärer und histologischer Ebene ist kaum noch überschaubar. Sämtliche molekularen Hauptbestandteile der Zelle zeigen mit der Alterung charakteristische Veränderungen. Besonders relevant erscheinen dabei vor allem diejenigen der DNS und von Proteinen, die wiederum zu zellulären Veränderungen (z. B. oxidativen Schäden, Zellalterung) 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 einen körpereigenen Kontrollmechanismus, die Apoptose oder den programmierten Zelltod, zerstört werden).

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. Einige Konzepte dieser Theorien haben mittlerweile Eingang in alltägliche Vorstellungen gefunden, wie z. B. die Schäden durch freie Radikale. Andere Theorien verstehen biologisches Altern vor allem als Resultat von veränderten, fehlgefalteten und dysfunktionalen Proteinen und verkürzten Telomer-Enden (vgl. Blackburn 2000):

- **Schäden durch freie Radikale:** Außerhalb der Fachwelt dürfte die Theorie der oxidativen Schäden am bekanntesten sein. Freie Sauerstoff- und andere Radikale schädigen sowohl die DNS 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 (vgl. Butler et al. 2002).
- **Proteinveränderungen:** Neben Schäden an der DNS und der Mitochondrien-DNS (mtDNS) gehören dysfunktionale (fehlgefaltete oder durch Oxidation beschädigte und sich aggregierende) Proteine zu den wichtigsten Erscheinungsformen des biologischen Alterns, von denen ebenfalls vermutet wird, dass sie zur Entstehung von altersassoziierten neurodegenerativen Erkrankungen beitragen (vgl. Wallace 2010). Fehlgefaltete Proteine häufen sich durch unterschiedliche Prozesse in und außerhalb der Zelle an. Es bilden sich aus solchen Proteinen beispielsweise Amyloidablagerungen, die mit zahlreichen altersassoziierten Erkrankungen (vor allem neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer) in Verbindung gebracht werden (vgl. Lindner und Demarez 2009).
- **Verkürzte Telomer-Enden:** Jeder Strang eines Chromosoms endet mit einer sich wiederholenden DNS-Sequenz, die zur Stabilität des Chromosoms beiträgt.



Diese Endsequenzen nennt man Telomere. Solche Telomer-Enden der DNS verkürzen sich nach jeder Zellteilung, weshalb eine Zelle sich nicht beliebig oft teilen kann (Hayflick-Limit). Kürzere Telomer-Enden gehören zum Erscheinungsbild der alternden Zelle, der sogenannten „replikativen Seneszenz“. Verkürzte Telomer-Enden werden von Kontrollmechanismen als DNS-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 (vgl. Donat und Blasco 2011). Für ihre langjährige Forschung hierzu haben Elizabeth Blackburn, Carol Greider und Jack W. Szostak 2009 den Nobelpreis in Medizin und Physiologie erhalten (vgl. Blackburn et al. 2009).

Die Erkenntnisse über die elementaren molekularen Veränderungen stellen nicht nur einen wesentlichen Bestandteil des biogerontologischen Wissensstands dar, sondern auch einen wichtigen Ausgangspunkt für mögliche Erklärungen der Ursachen des biologischen Alterns. Bereits diese kurze Übersicht lässt deutlich werden, dass es sich um eine große Anzahl unterschiedlicher Prozesse handelt, die stochastisch, das heißt 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. Diese Einstufung hat zwei Konsequenzen: Erstens ist für manche Biogerontologinnen und Biogerontologen wie David Gems Altern schlicht eine Krankheit (vgl. Gems 2011). Zweitens sehen Biogerontologinnen und Biogerontologen in diesem angenommen kausalen Zusammenhang zwischen altersbedingten molekularen Veränderungen und altersassoziierten Erkrankungen auch den Grund für eine neue Strategie, die sie der Medizin vorschlagen (vgl. unten 2.4 Ziele der Biogerontologie). Neue Verfahren der Diagnostik, der Prävention und der Therapie altersassoziiierter Erkrankungen, die auf Eingriffen in das biologische Altern beruhen, zeichnen sich auf dieser molekularen Basis ab. Der einfache Gedanke, dass man molekulare Schäden einfach verhindern oder reparieren kann, hat sich jedoch noch nicht bewährt. Beispielsweise hat eine kürzlich erstellte Übersichtsarbeit ergeben, dass es keine Belege für die Wirksamkeit von Anti-Oxidantien gibt, aber dafür Anhaltspunkte für ihre Schädlichkeit (vgl. Bjelakovic et al. 2012).

### 2.2.3 Das „nicht-genetische“ Prinzip

Das „nicht-genetische“ Prinzip besagt, dass Alternsprozesse nicht durch ein genetisches Programm zentral gesteuert werden, wie es etwa beim Wachstum der Fall ist und dessen Annahme durch ähnlich verlaufende Alternsprozesse der Organismen einer Art nahegelegt wird. Das evolutionstheoretische Hauptproblem, das entsteht,

wenn man ein genetisches Programm für Alternsprozesse annimmt, besteht darin, dass Altern die Überlebenswahrscheinlichkeit senkt und damit ein evolutionärer Nachteil ist. Daher hätte die natürliche Selektion seiner Entstehung entgegenwirken sollen. Ältere evolutionäre Ansätze lösen dieses Problem, indem sie annehmen, es sei ein evolutionärer Vorteil für die gesamte Spezies, wenn ihre Individuen altern (vgl. für die folgende Darstellung älterer evolutionstheoretischer Positionen: Rose et al. 2008). Deswegen sei im Laufe der Evolution ein genetisches Programm für Altern positiv selektiert worden, das man an der gleichmäßig verlaufenden Seneszenz der Individuen einer Spezies erkennen könne. Der Evolutionsvorteil eines solchen Programms sei es, dass eine entsprechende Spezies einen bestimmten Lebensraum nicht überbevölkere und dass ein ständiger Generationswechsel gegeben sei, der dazu führe, dass sich eine Spezies laufend erneuere, wodurch die Vitalität und Anpassungsfähigkeit gesteigert werde.

Der deutsche Biologe Friedrich Leopold August Weismann hat diese Ansicht gegen Ende des 19. Jahrhunderts in einer klassischen Arbeit zur Evolution des Alterns detailliert ausgearbeitet (vgl. Weismann 2006). Die Attraktivität der These, Altern sei genetisch programmiert, besteht in der Universalität des biologischen Alterns: Scheinbar altern alle Organismen aller Arten. Weitere Phänomene, die eine genetische Programmierung von Alternsprozessen nahelegen sind die Menopause und „semelpare“ Organismen wie Lachse, die sich nur einmal fortpflanzen und kurz nach der Reproduktion einen schnellen Degenerationsprozess durchlaufen und sterben.

Dennoch gilt die These des genetisch programmierten Alterns im Allgemeinen inzwischen als widerlegt (vgl. Austad 2004). Das Hauptgegenargument lautet, dass zahlreiche Organismen zwar unter Laborbedingungen – beim Menschen im „Labor“ der Zivilisation – eine Phase des biologischen Alterns durchleben, aber nicht in der freien Wildbahn. Daher würde der angebliche Selektionsvorteil des programmierten Alterns normalerweise gar nicht greifen. Das biologische Altern ist demnach kein Resultat der natürlichen Selektion. Vielmehr ist es ein Nebenprodukt des Umstands, dass die letzte Lebensphase im Laufe der Evolution keinen Selektionsprozessen ausgesetzt ist. Der Brite John Burden Sanderson Haldane äußerte als Erster die zentrale Hypothese, dass die Wirkung der Selektion mit zunehmender Lebensdauer nachlasse. Angeregt wurde diese Hypothese durch Haldanes Überlegungen zur Huntington'schen Krankheit, die erst in späten Lebensjahren einsetzt. Da die Krankheit dominant vererbt wird, war erklärungsbedürftig, weshalb sie nicht als Selektionsnachteil im Laufe der Evolution verschwunden sei (vgl. Rose et al. 2008).

Die Grundannahme der nachlassenden Selektion hat in den 1950er Jahren zu zwei weiteren Hypothesen im Hinblick auf die genetische Komponente des Alterns geführt: die Akkumulation von Mutationen und die antagonistische Pleiotropie („pleio“ = „vollständig“, „tropie“ = „Wendung, Drehung“). Peter Medawar kritisierte in seinem bahnbrechenden Werk von 1952 (Medawar 1952) die Idee des pro-

grammierten Alterns. Als Alternative formulierte er die Ansicht, dass sich schädliche Mutationen im Genom anhäufen können, die sich erst im höheren Lebensalter auswirken würden. Da einzelne Individuen ein für ihre Spezies hohes Alter normalerweise nicht erreichen würden, stellten solche Mutationen auch keinen Selektionsnachteil dar.

Einige Jahre später stellte George Williams die These der antagonistischen Pleiotropie auf. Genetisch bedingte Eigenschaften können vererbt werden, sofern sie in jüngeren, selektionsrelevanten Lebensphasen einen Vorteil darstellen. Das gilt auch dann, wenn sie in späteren Lebensphasen Nachteile mit sich bringen. Als Beispiel für antagonistische Pleiotropie werden häufig Krebserkrankungen genannt, die auf die fehlerhafte Reaktivierung (Dysregulation) von Genen zurückgehen, die in einer frühen Lebensphase das Zellwachstum stimulieren und insofern zunächst einen Vorteil bieten.

Die Anhäufung von Mutationen im Genom, die sich in späteren Lebensphasen auswirken und die antagonistische Pleiotropie beeinflussen Alternsprozesse negativ. Dagegen vermutet man auch positive Effekte durch sogenannte „Langlebigkeitsgene“. Diese Gene könnten beispielsweise ein größeres körpereigenes Potenzial zur Reparatur von molekularen Schäden mitbedingen. Vor allem genetische Forschungen an Hundertjährigen haben das Ziel, solche Gene zu identifizieren. Bisher verlief diese Suche allerdings erfolglos. Hundertjährige weisen danach kein gemeinsames genetisches Profil auf, obwohl die genetische Komponente der Langlebigkeit mit zunehmendem Alter anzusteigen scheint. Man darf also das „nicht-genetische“ Prinzip nicht falsch verstehen: Es gibt durchaus genetische Komponenten, die mitbestimmen, wie Alternsprozesse und altersassoziierte Erkrankungen ablaufen. Solche genetischen Faktoren sind noch längst nicht geklärt. Lediglich darüber sind sich die Expertinnen und Experten weitgehend einig: Das Altern insgesamt ist nicht genetisch programmiert.

## 2.2.4 Das „evolutionäre Lebenslauf“-Prinzip

Das dritte Prinzip verweist auf die aktuelle evolutionstheoretische Erklärung des Alter(n)s. Dieses Prinzip beruht auf drei Grundannahmen: Erstens ist die Welt für die meisten Organismen ein gefährlicher Ort: Sie sterben an Kälte, Nahrungsmangel oder Beutefeinden, bevor sie altern. Zweitens lässt die Wirkung der Selektion in höherem Alter nach. Drittens sind deswegen Mutationen mit schädlichem Effekt im Alter nicht einer negativen Selektion ausgesetzt. Diese drei Annahmen bilden die Basis der sogenannten „Disposable-Soma-Theorie“ („disposable“ = „entbehrlich“, „Wegwerf-“; „Soma“ = „Körper“, Körperzellen im Gegensatz zu Keimzellen), die von den beiden Biologen Thomas Kirkwood und Robin Holliday Ende der 1970er

Jahre entwickelt worden ist. Dieses Prinzip ist zudem auch die Grundlage der beiden anderen Prinzipien.

Der zentrale Gedanke ist eine Balance zwischen Zellreparatur und Reproduktion, die für Organismen einer Art evolutionär optimiert wird. Kirkwood und Holliday gehen davon aus, dass die energetischen Ressourcen begrenzt sind, die einem Organismus für unterschiedliche Vitalfunktionen zur Verfügung stehen. Wenn ein Organismus in seiner natürlichen Umgebung einem hohen Mortalitätsdruck ausgesetzt ist, würde eine Investition begrenzter Ressourcen in eine möglichst lange Lebensdauer seine Darwin'sche Fitness reduzieren. Die evolutionär erfolgreiche Antwort auf einen solchen Mortalitätsdruck ist dagegen eine gesteigerte Reproduktionsrate. Der einzelne Körper wird damit „entbehrlich“ und sein Erhalt durch zelluläre Reparaturmechanismen wird zugunsten der Reproduktion begrenzt. Der Disposable-Soma-Theorie zufolge entsteht zwischen Investitionen in Reparaturmechanismen und in Reproduktion im Laufe der Evolution eine Art von Kompromiss. Biologisches Altern ist danach das Resultat der evolvierten, nachlassenden Investition in zelluläre Reparaturmechanismen. Es ist zwar nicht genetisch programmiert, wird aber von der genetisch determinierten Fähigkeit des Organismus mitgeprägt, Reparaturfunktionen aufrechtzuerhalten. Diese Fähigkeit ist an eine Reproduktionsphase als Teil einer durchschnittlichen Lebensspanne angepasst, die wiederum von der extrinsischen Mortalität (d. h. der durch äußere Ursachen bedingten Sterblichkeit von Organismen) abhängt. Jenseits dieser artspezifischen Reproduktionsphase lässt die Wirkung der Selektion und damit die genetische Adaption der Leistungsfähigkeit des Körpers einschließlich der zellulären Reparaturmechanismen an ein weiteres Überleben nach.

Dieser Grundgedanke ist Gegenstand von Forschungen im Bereich der komparativen Biologie des Alterns, die dafür zahlreiche Belege gefunden hat: „The idea that intrinsic longevity is tuned to the prevailing level of extrinsic mortality is supported by extensive observations on natural populations.“ (Kirkwood 2008, 124) Kirkwood führt in diesem Zusammenhang als Beispiel an, dass die Mortalität von Mäusen in ihrer natürlichen Umgebung innerhalb des ersten Lebensjahres bei 90 % liegt. Berechnungen auf der theoretischen Grundlage der Disposable-Soma-Theorie führten nach Kirkwood zu einer „intrinsischen Langlebigkeit“ von Mäusen, die bei drei Lebensjahren liegt, was Beobachtungen bestätigen. Diese „intrinsische Langlebigkeit“ werde durch die evolutionär bedingte Balance von Reproduktion und Reparatur sowie durch einen Überschuss an körperlicher Robustheit bedingt. Bei unseren Verfahren liege derselbe Wert einer 90%igen Mortalität im Alter von 50 Jahren, was eine maximale menschliche Lebensspanne von ungefähr hundert Jahren erwarten ließe.

## 2.3 Anvisierte Anwendungen: Eine zukünftige Altersmedizin auf biogerontologischer Grundlage

Die allgemeinen theoretischen Grundlagen der Biogerontologie lassen prinzipiell die Manipulation des Alterns als möglich erscheinen. Im Tierversuch konnten For-

### **Welche medizinischen Anwendungen könnten entwickelt werden?**

- Bisheriger Ansatz der Geriatrie: bessere Therapien gegen altersassoziierte Erkrankungen.
- Vorgeschlagerener Ansatz der Biogerontologie: Das Altern selbst medizinisch behandeln:
  - Molekülschäden verhindern, reparieren
  - Reparaturmechanismen stärken

Forschungsstand: Erfolge im Labor, aber noch ein langer Weg in die medizinische Praxis.

scher/-innen diese Möglichkeit auch bereits in die Tat umsetzen. Die nächsten Schritte bestünden darin, die Forschung am Menschen einzuleiten, klinische Studien in Zusammenarbeit mit Medizinern durchzuführen und schließlich neue medizinische Interventionen zu entwickeln. Im Licht der Grundlagenforschung erscheinen solche Interventionen als komplex, aber prinzipiell möglich. Bei manchen Labororganismen sind durch relativ einfache Interventionen Erfolge erreichbar, wobei jedoch eingeräumt wird, dass menschliches Altern durch weitaus mehr unterschiedliche Faktoren beeinflusst wird. Andererseits haben sich einzelne Mechanismen und Alternsprozesse als spezieübergreifend erwiesen, was die Annahme nahelegt, dass die Resultate und Methoden aus Laborexperimenten an Tieren zumindest teilweise auf den Menschen übertragbar sind. Der gegenwärtige Stand stellt sich in dieser Hinsicht also wie folgt dar (vgl. The Academy of Medical Sciences 2009): Die Grundlagenforschung hat die allgemeine Bedeutung von bestimmten Prozessen für biologische Alterungsprozesse nachgewiesen. Ihre genauen Wirkmechanismen sind jedoch häufig noch unklar. Vor allem das komplexe Zusammenspiel mehrerer einzelner Prozesse ist noch unverstanden und man erhofft sich hier einen entscheidenden Beitrag von einer computergestützten Systembiologie. Einige Ansätze für die Therapie altersassoziiierter Erkrankungen, für die Manipulation des Alterns und die Verlängerung der Lebensspanne wurden in Laborexperimenten und im Tierversuch erfolgreich getestet. Bei unterschiedlichen Labororganismen konnte durch Kalorienrestriktion (d. h., indem man Labororganismen nur einen bestimmten Prozentsatz der Kalorien verabreicht, die sie bei freier Auswahl zu sich nehmen würden), Genmutationen, Pharmaka oder eine Kombination dieser Interventionen Altern ver-

langsam und die Lebensspanne deutlich verlängert werden. Diese Verlängerung beträgt bei Hefen und Nematoden maximal das 10-fache, bei Fruchtfliegen bis zu 70 % und bei Mäusen 100 % (vgl. Fontana et al. 2010).

Abgesehen davon, dass es sich hier häufig um eigens gezüchtete Labororganismen handelt, die zudem noch in einer besonders geschützten Umgebung gehalten werden, gibt es auch weitere Schwierigkeiten, wenn man menschliches Altern ähnlich erfolgreich manipulieren will. Dieses ist deutlich komplexer und individuell variabler als lange vermutet. Dies zeigt sich beispielsweise daran, dass sich die Ergebnisse von genetischen Studien an Hundertjährigen häufig nicht reproduzieren lassen. Das heißt, dass es keine einfache genetische Signatur der menschlichen Langlebigkeit gibt, deren Effekte sich nutzen ließen (vgl. Sell et al. 2009, 186). Entsprechend verhalten optimistisch sind die Prognosen, was die Erfolge sein werden, wenn man biogerontologische Methoden und Konzeptionen weiterentwickeln und beim Menschen anwenden wird (vgl. The Academy of Medical Sciences 2009).

Ein Grundzug der biogerontologischen Strategie für die Medizin wird von verschiedenen Autor/-innen so beschrieben, dass im Gegensatz zur bisherigen medizinischen Vorgehensweise altersassoziierte Erkrankungen nicht einzeln bekämpft werden sollen. Eine neue „evolutionäre“ (also auf den Grundlagen der biologischen Evolutionstheorie beruhende) Medizin soll übergeordnete Regulationsmechanismen nutzen, indem sie sich über Speziesgrenzen hinweg erhaltener genetischer Faktoren und Signalpfade bedient. Deutlich wird bei Darstellungen der möglicherweise näheren Zukunft einer neuen Alternsmedizin, dass sie den Schwerpunkt auf die Prävention von Erkrankungen setzt, indem das individuelle Potential körpereigener Reparatur genutzt wird. Das muss möglicherweise schon relativ früh im Leben eines Individuums geschehen, etwa im mittleren Alter (vgl. Olshansky et al. 2007). Dabei muss man auch berücksichtigen, dass gerade Rattans Prinzipien auf eine Vielzahl unterschiedlicher molekularer Schäden und auf unterschiedliche genetische Komponenten hinweisen. Dieser Umstand könnte eine entsprechend große Anzahl unterschiedlicher Interventionen notwendig machen, um die einzelnen Schäden zu beheben. Hinzu kommen individuelle, verhaltensbezogene, umweltbedingte und gesellschaftliche Faktoren, die mit den biologischen Faktoren zu einer individuellen Variabilität des Alterns führen, die bei erfolgreichen Interventionen ebenfalls angesprochen werden müsste.

Dementsprechend sehen der Mediziner Florian Holsboer und der Molekularbiologe Hans Schöler in einem Bericht der Max-Planck-Gesellschaft zur „Zukunft des Alterns“ einen Paradigmenwechsel hin zu einer „personalisierten Präventionsmedizin“ voraus (vgl. Holsboer und Schöler 2007). Dazu würde man unter anderem genetisch bedingte Erkrankungsrisiken individuell bestimmen:

„Diese Risiken des Einzelnen zu identifizieren und dabei zu verstehen, wie sie durch äußere Faktoren zur Erkrankung führen können und wie sich durch vorbeugende Maß-

nahmen das individuelle Erkrankungsrisiko einschränken lässt, ist eine der großen Aufgaben künftiger Forschung“ (Holsboer und Schöler 2007, 164f).

Diese Feststellung kann sich auf den stochastischen und komplexen Charakter des biologischen Alterns stützen, den zahlreiche Übersichtsarbeiten als wesentliches Charakteristikum der unterschiedlichen Alternsprozesse angeben. Diese Prozesse sind durch individuelle und zufällige Kombinationen von Geneffekten, Umwelteinflüssen und Lebensstilen beeinflusst. Wir altern inter- und innerindividuell auf unterschiedliche Weise, das heißt, dass Alterungsprozesse von Individuum zu Individuum unterschiedlich verlaufen können und dass auch die Organe ein und desselben Individuums auf unterschiedliche Weise altern können.

Beim skizzierten biogerontologischen Präventionsmodell würde es sich tatsächlich um eine „individualisierte Medizin“, möglicherweise sogar um eine „personalisierte“ Medizin im wörtlichen Sinn handeln, d. h., sie würde die Person in ihrer Gesamtheit berücksichtigen. Zum einen würde eine regelmäßige, umfassende *individualisierte* Diagnostik durchgeführt werden, die das Genom eines Menschen und die unterschiedlichen Aspekte des individuellen biologischen Alters erfassen würde. Nach Holsboer und Schöler sollen auf dieser Grundlage unterschiedliche Interventionen empfohlen werden, die von Medikamenten bis zu Stammzelltherapien reichen würden (vgl. Holsboer und Schöler 2007). Sie beschreiben die Idee von „Small Molecules“, die in zelluläre Vorgänge eingreifen und die Entstehung von Krankheiten verhindern würden. Denkbar seien auch eine Hormongabe aufgrund des individuellen Risikoprofils und eine individuelle Pharmakologie aufgrund von systembiologischen Zusammenhängen (Holsboer und Schöler 2007). Zum anderen würde eine weitere Diagnostik und Beratung hinzukommen, durch die idealerweise die *Person* in ihrer Gesamtheit, d. h. einschließlich ihres Lebensstils und ihr gesellschaftliches Umfeld in die medizinische Prävention einbezogen würden.

Diese Übersicht lässt deutlich werden, dass es beim Menschen die „einfache Pille“ gegen das Altern mit einer starken Wirkung vermutlich nicht geben wird. Die Aussichten auf eine Altersmedizin auf biogerontologischer Grundlage wird man für die nähere Zukunft zurückhaltend beurteilen, wenn man sich Biogerontologinnen und Biogerontologen anschließt. Die grundsätzliche Möglichkeit und einige Methoden sind aufgezeigt. Es wird jedoch noch einige Zeit vergehen, bis solche Methoden klinisch erprobt werden können. Utopien der Alterslosigkeit und radikalen Lebensverlängerung mit medizinischen Mitteln sollte man daher mit entsprechender Skepsis betrachten. Dies leitet zur Frage über, welche Ziele die Biogerontologie bzw. der Mainstream dieser Wissenschaft gegenwärtig verfolgt bzw. für realistisch erreichbar hält.



## 2.4 Ziele der Biogerontologie

In einem programmatischen Aufsatz, der gleichzeitig für die Investitionen in die einschlägige Forschung werben soll, stellt eine prominente Forscher/-innengruppe

### **Welche Ziele hat die Biogerontologie?**

Innerhalb der Biogerontologie wird diskutiert:

- **Verstehen**, warum und wie das Altern abläuft.
- **Eingriffsmöglichkeiten** in Alterungsprozesse entwickeln  
→ perspektivisch auch für den Menschen.

### **Mit welchem Ziel eingreifen?**

- Nur wenige glauben, das Altern abzuschaffen sei ein realistisches Ziel.
- Die meisten wollen, dass die Menschen länger gesund leben. Nebenfolge: die Lebenserwartung steigt.

eine „Langlebigkeitsdividende“ in Aussicht: Die Investition in die Forschung soll sich lohnen, weil sie eine Dividende in Form einer um sieben Jahre verlängerten Lebensspanne bei besserer Gesundheit erbringt, von der bereits jetzt lebende Personen profitieren, auch wenn es noch einige Jahrzehnte dauern kann, bis die entsprechenden Interventionen bereitgestellt werden können (vgl. Butler et al. 2008). Dieser Vorstellung einer Langlebigkeitsdividende liegt die Annahme zugrunde, durch das von den Autor/-innen propagierte neue „Modell der Gesundheitsförderung und Prävention von Erkrankungen für das 21. Jahrhundert“ auf der Grundlage der Biogerontologie die „gesunde Lebensspanne“ („health span“) verlängern zu können. Man teilt dabei das menschliche Leben in zwei Abschnitte: die sogenannte „gesunde Lebensspanne“ und die „seneszente Lebensspanne“, in der altersassoziierte Erkrankungen auftreten. Verlängert man nun die gesunde Lebensspanne, ist allerdings noch nicht festgelegt, was mit der seneszenten Lebensspanne geschehen wird. Angestrebt wird, dass sie zugunsten der gesunden Lebensspanne entweder absolut oder wenigstens relativ schrumpft. Im ersten Fall würde eine sogenannte Morbiditätskompression erreicht werden, im zweiten Fall eine verschobene Seneszenz, die später einsetzt, der jedoch immerhin mehr gesunde Lebensjahre vorausgehen würden. Denkbar ist jedoch auch, dass die seneszente Lebensspanne ebenfalls verlängert wird und damit eine Morbiditätsexpansion bewirkt wird. Während die Morbiditätskompression seit einigen Jahrzehnten insbesondere vor dem Hintergrund des demographischen Wandels ein allgemein angestrebtes gesundheitspolitisches Ziel darstellt (vgl. Fries 1980, Fries 2003), löst die Morbiditätsexpansion selbstverständlich Befürchtungen aus.

An diesem Unterschied zwischen einer reinen Verlängerung der Lebensspanne einerseits und einer Morbiditätskompression bzw. -expansion andererseits zeigt sich, dass man analytisch zunächst zwei elementare Ziele unterscheiden kann, die man mit Eingriffen in Alternsprozesse verfolgen kann: eine Verlängerung der Lebensspanne und den Erhalt von Gesundheit. Das erste Ziel besteht schlicht in mehr Lebenszeit. Das zweite Ziel bezieht sich auf einen besonderen Aspekt von Gesundheit und zwar denjenigen, der davon abhängt, dass die unterschiedlichen Erscheinungsformen der Seneszenz vermieden werden. Sofern man die Alternsprozesse selbst nicht als Krankheit versteht – was zwar einzelne Biogerontologinnen und Biogerontologen bereits vorgeschlagen haben, wenn auch bisher ohne durchschlagenden Erfolg – kann man hier weiter differenzieren und mit der Vermeidung der Seneszenz die Vermeidung von Alterserscheinungen, die bisher keinem Krankheitsbild zugeordnet werden, oder die Prävention oder Therapie von altersassoziierten Erkrankungen wie z. B. neurodegenerativen Erkrankungen oder altersbedingte kardiovaskuläre Krankheiten im Blick haben. Dieser Unterscheidung zufolge gäbe es also möglicherweise drei Kategorien von Zielen: eine längere Lebensspanne, die Vermeidung von nicht krankheitsbezogenen Alterserscheinungen und der Kampf gegen altersassoziierte Erkrankungen. Diese allgemeinen Ziele müssen nicht unbedingt durch Eingriffe in Alternsprozesse angestrebt werden. Alterserscheinungen könnte man rein kosmetisch bekämpfen und altersassoziierte Erkrankungen durch einzelne medizinische Interventionen.

Die primären Ziele des biogerontologischen Mainstreams, wie sie im Schlagwort der „longevity dividend“ zusammengefasst werden, bestehen in einer längeren Lebensspanne und im Kampf gegen altersassoziierte Erkrankungen. Erreicht werden sollen diese Ziele dadurch, dass das Altern verlangsamt wird, wodurch die äußeren Erscheinungen von Alternsprozessen ebenfalls beeinflusst werden. Das verlangsamte Altern spielt dabei also eine Doppelrolle: Es ist selbst Ziel und zugleich auch eine Strategie, die anderen Ziele zu erreichen, vor allem das Hauptziel, die Verlängerung der Gesundheitsspanne. Wie oben bereits unterschieden, könnte die Gesundheitsspanne allein dadurch verlängert werden, dass die seneszente Spanne verkürzt wird. Nach Auskunft von Olshansky et al. sei jedoch zu erwarten, dass dadurch auch die durchschnittliche Lebensspanne moderat verlängert wird (vgl. Olshansky et al. 2006). Vielleicht würden auch neue Rekorde bei der maximalen Lebensspanne beobachtet werden, aber diese Rekorde dürften selten und nicht deutlich höher sein, als das bisherige maximale menschliche Alter von 122 Jahren.

Um diese Ziele besser zu verstehen und in der Folge auch angemessen ethisch zu reflektieren, muss man einige begriffliche Differenzierungen der Biogerontologie berücksichtigen. Die praktischen Zielsetzungen beruhen auf den oben genannten theoretischen Grundlagen, die nun im Hinblick auf diese Ziele weiter ausgeführt werden können. Der folgende knappe Überblick soll daher die zentralen Begriffe der

Biogerontologie weiter bestimmen, die auf den oben genannten Grundprinzipien und den zugrundeliegenden theoretischen Annahmen und empirischen Beobachtungen beruhen. Die Grundbegriffe der Biogerontologie begründen ihrerseits die Einteilung der Ziele. Wichtige begriffliche Differenzierungen im Hinblick auf Altern sind das „chronologische Alter“, „das biologische Alter“ (eines Individuums bzw. einer Population), „biologische Alterungsprozesse“, „Seneszenz“ und „Langlebigkeit“. Bei der Lebenszeit unterscheidet man die „durchschnittliche“ und die „maximale Lebensspanne“, die „Lebenserwartung“, die „gesunde Lebensspanne“ und die „senescente Lebensspanne“. Nur wer diese Grundbegriffe und auf dieser Basis auch mögliche Ziele entsprechend genau unterscheidet und ihren möglichen Zusammenhang nachvollzieht, kann eine sachlich angemessene Kritik formulieren. Zunächst soll dargestellt werden, wie sich verlangsamtes Altern im Hinblick auf die Ziele auswirkt, die mit physiologischen Alternsprozessen verbunden sind. Der Einfluss auf die Lebenszeit und die entsprechenden Differenzierungen werden im Anschluss daran beschrieben. Die entsprechenden Zielsetzungen können außerdem auf individueller, jedoch auch auf gesellschaftlicher Ebene bewertet werden. Zu letzterem Zweck wurden biodemographische Szenarien vorgeschlagen, die abschließend besprochen werden.

## **2.4.1 Verlangsamtes Altern: Alterserscheinungen und altersassoziierte Erkrankungen**

Alternsprozesse, d. h. im Lebenslauf auftretende dysfunktionale molekulare Veränderungen, zu verlangsamen, ist eines der grundlegenden Ziele der Biogerontologie und gleichzeitig ihre elementare Interventionsstrategie. Dadurch sollen primär altersassoziierte Erkrankungen und ebenso Alterserscheinungen verhindert werden. Als sekundärer Effekt würden die Lebenserwartung und die Lebensspanne ansteigen. Vorrangig soll jedoch nicht die Lebenszeit, also das chronologische Alter, beeinflusst werden, sondern das biologische Alter. Das „chronologische“ Alter gibt lediglich die Zeitdauer der Existenz eines Individuums an, während das „biologische Alter“ eines Organismus die Beschreibung eines Zustands sein soll, der auf entsprechenden molekularen Veränderungen beruht. Dieser ist nicht allein abhängig vom Vergehen der Zeit zu messen, da er ebenfalls von den körpereigenen Reparaturmechanismen und anderen Faktoren abhängt. Aus dem chronologischen Alter lassen sich häufig keine allgemeinen Aussagen über das biologische Alter eines Individuums ableiten. Robert Arking formuliert diesen Sachverhalt so: „Aging has its molecular signature, and it is not tied to a sidereal clock or a calendar.“ (vgl. Arking 2006, 11) Diese molekulare Signatur des biologischen Alters besteht allgemein darin, dass sich molekulare Schäden akkumulieren. Die Prozesse, die zum biologischen Altern beitragen, sind zum

Teil stochastisch, d. h. sie beruhen auf zufälligen Ereignissen und laufen nicht nach einem genetischen Programm ab. Genetisch bedingt ist dagegen die intrinsische „Langlebigkeit“, die auf der Fähigkeit eines Organismus beruht, molekulare und zelluläre Schäden zu reparieren.

Die Akkumulation molekularer Schäden führt zu einer abnehmenden organischen Funktionalität. Das biologische Alter beschreibt dementsprechend den Zustand des Organismus, seiner Organe, Gewebe, Zellen und Moleküle, der mehr und mehr dysfunktional wird. Dies macht auch definitorisch den entscheidenden Unterschied aus, der zwischen „chronologischem Alter“ auf der einen Seite und „biologischen Alternsprozessen“ auf der anderen Seite besteht. Gleichzeitig stehen die biologischen Alternsprozesse aus biogerontologischer Sicht wie oben erwähnt in einer engen Verbindung zu altersassoziierten Erkrankungen. Diese Verbindung ist unbestritten. Zu klären sind jedoch noch zwei Fragen: Erstens muss untersucht werden, ob der Unterschied zwischen Altern und Krankheit rein quantitativ oder auch qualitativ ist, d. h., ob die molekularen Erscheinungsformen des Alterns im Grunde dieselben sind, wie diejenige von altersassoziierten Erkrankungen, deren Symptome auftreten, wenn eine bestimmte quantitative Schwelle überschritten wird. Zweitens ist noch offen, ob die kausale Verknüpfung direkt oder indirekt ist, d. h. ob Alternsprozesse selbst kausale Faktoren sind, die altersassoziierte Erkrankungen direkt verursachen oder ob sie lediglich die Anfälligkeit für solche Erkrankungen erhöhen, wobei das Risiko auch schlicht durch das Vergehen der Zeit ansteigen könnte.

Manche Biogerontologinnen und Biogerontologen wie Arking, die von einem quantitativen Unterschied zwischen Altern und altersassoziierten Erkrankungen ausgehen, verwenden zusätzlich noch den Begriff der „Seneszenz“. Im Unterschied zu „biologischen Alternsprozessen“ im Allgemeinen bezeichnet die „Seneszenz“ nach Arking die Gesamtheit der Prozesse, die Zuständen des Alterns in einem fortgeschrittenen Stadium des Funktionsverlusts zugrunde liegt (vgl. Arking 2006, 12). „Altersassoziierte Erkrankungen“ werden aus dieser Perspektive als Endzustände oder Teilprozesse der „Seneszenz“ verstanden. Der Unterschied zwischen „pathologischem“ und „nicht-pathologischem“ Altern besteht dann vor allem darin, dass manche Veränderungen wie Falten oder graues Haar nicht als Symptome von bekannten altersassoziierten Erkrankungen betrachtet werden. Auch solche Veränderungen würden vermutlich durch Eingriffe in Alternsprozesse beeinflusst werden, obwohl das nicht zu den primären Zielen der Biogerontologie gehört. Manche Biogerontologinnen und Biogerontologen gehen davon aus, dass man auch bei solchen nicht-pathologischen, äußerlich erkennbaren Veränderungen auf molekularer Ebene ähnliche Eigenschaften finden kann wie bei allgemein als pathologisch eingestuft. Wie genau die Grenze zwischen Altern und Krankheit gezogen werden soll, ist jedoch in der Biogerontologie umstritten und kann auch nicht allein mit biogerontologischen Methoden und Begriffen entschieden werden, da der Krankheitsbegriff in

der Medizin insgesamt umstritten ist und zudem eine normative Komponente besitzt (vgl. z. B. Wiesing 1998).

Einigkeit besteht jedoch darin, dass es einen etwas schwächeren Zusammenhang gibt. Die abnehmende Funktionalität organischer Prozesse durch das biologische Altern führt nach allgemeinem Konsens in der Biogerontologie zu einer erhöhten Vulnerabilität für negative Umwelteinflüsse. Dadurch steigt das Sterbe- und Krankheitsrisiko (vgl. z. B. Hayflick 2007b, Kass 2004, 164). Auf der Annahme einer erhöhten Vulnerabilität beruht auch die Definition, dass eine Population bestimmter Individuen dann altert, wenn ihre Mortalität bei unveränderten Umweltbedingungen über einen längeren Zeitraum kontinuierlich ansteigt. Der Tod aus Altersschwäche ist die letzte Konsequenz dieser Entwicklung (vgl. Arking 2006, 85).

Die Ziele, die speziell durch verlangsamtes Altern angestrebt werden können, sind also nach dieser Übersicht die folgenden:

1. **Verjüngtes Erscheinungsbild:** Veränderung der äußeren Erscheinungsformen des alternden Phänotyps, die nicht mit der Einschränkung körperlicher Funktionen verknüpft sind, wie z. B. graue Haare.
  2. **Verbesserung altersbedingter Funktionseinschränkungen:** Verbesserte Funktionen und physiologische Leistungsfähigkeit, die sonst abnehmen würden, wie z. B. die Schnelkraft durch verringerte Muskelmasse, eine mit zunehmendem Alter niedrigere maximale Herzfrequenz unter Belastung.
  3. **Gesünder Altern:** Prävention, Diagnose und Therapie von altersassoziierten Erkrankungen.
  4. **Länger Leben:** Verhinderung oder Verzögerung des Todes aus Altersschwäche.
- Besonders hervorzuheben ist, dass die Ziele, die durch eine Verlangsamung des Alterns erreicht werden können, nicht isoliert voneinander betrachtet werden können, sondern eng zusammenhängen. Ältere Ansätze in der Geriatrie gingen davon aus, dass sich altersassoziierte Erkrankungen bekämpfen lassen, ohne dass dadurch die Lebensspanne verlängert wird. Eine längere Lebensspanne hielt man nicht für erstrebenswert, im Gegensatz zu einer verbesserten Gesundheit im Alter, was etwa im langjährigen Motto der Gerontological Society of America (GSA) zum Ausdruck kommt: „Add life to years, not years to life“. Die biogerontologische Strategie des verlangsamen Alterns lässt eine solche Trennung als unwahrscheinlich erscheinen: Wenn Alternsprozesse erfolgreich verlangsamt werden, so ist das die beste Methode, um altersassoziierte Erkrankungen zu bekämpfen, wobei sich gleichzeitig auch die Lebensspanne verlängert. Auch dies ist für die ethische Reflexion ein wichtiger Ausgangspunkt. Zusätzlich muss man auch die Ziele, die durch ein längeres Leben erreicht werden können, differenzieren.

## 2.4.2 Längeres Leben

Die typische Lebenszeit, die ein Organismus durchläuft, ist nach dem „evolutionären Lebenslauf“-Prinzip ein Merkmal, das sich im Laufe der Evolution einer Art herausgebildet hat (vgl. Kass 2004, 164, Carey 2003, 1). In dieser Hinsicht zu unterscheiden sind die „durchschnittliche Lebensspanne“, also die durchschnittliche gesamte Lebenszeit der Organismen einer Art und die „maximale Lebensspanne“, d. h. die längste bisher beobachtete Lebenszeit eines Organismus einer Art. Die „*Lebenserwartung*“ gibt im Unterschied zur „*Lebensspanne*“ den Zeitraum von einem bestimmten Zeitpunkt im Lebenslauf eines Organismus bis zum Ende der durchschnittlichen Lebensspanne der Population an, zu der er gehört. Außerdem unterscheiden Biogerontologen im Lebenszyklus eines Organismus das jugendliche Wachstum („*developmental span*“) und das Erwachsenenalter, welches wie erwähnt wiederum in gesunde Lebensspanne („*health span*“) und Seneszenz („*senescent span*“) – charakterisiert durch altersbedingte gesundheitliche Einschränkungen eingeteilt wird (vgl. Arking 2006, 501).

Jeder dieser drei Abschnitte könnte verlängert werden. Die „*developmental span*“ würde man verlängern, wenn man mit Eingriffen in den Alterungsprozess bereits in einer frühen Lebensphase beginnt. Ein Beispiel wäre die Kalorienrestriktion von Geburt an, was in manchen Laborexperimenten an Mäusen getestet wurde. Die Ausdehnung dieser Lebensphase wird jedoch in der Regel nicht für erstrebenswert gehalten. Ein verlangsamtes Wachstum von Lebensbeginn an führt jedenfalls bei Mäusen zu Kleinwüchsigkeit und Unfruchtbarkeit.

Als unerwünschte Nebenfolge des verlangsamen Alterns wird teilweise befürchtet, dass die „*senescent span*“ verlängert werden könnte. Viele Kritiker/-innen merken an, dass der Preis für Eingriffe in Alternsprozesse in einer verlängerten Dauer des Leidens an Gebrechlichkeit und Multimorbidität oder Pflegebedürftigkeit, also in einer Morbiditätsexpansion bestehen könnte. Der Politologe Francis Fukuyama warnte bereits vor einigen Jahren in einem vielbeachteten Werk davor, dass Interventionen in das Altern unsere Gesellschaft möglicherweise in ein riesiges Pflegeheim („*giant nursing home*“) verwandeln würden (vgl. Fukuyama 2002, 65).

Auch in der Biogerontologie möchte niemand die „*senescent span*“ verlängern. Für Biogerontologinnen und Biogerontologen ist dieses Resultat aber auch unwahrscheinlich, weil es den Resultaten im Tierversuch widerspricht. Bei Labororganismen ist eine solche Verlängerung der „*senescent span*“ nach Ansicht der Expertinnen und Experten nicht aufgetreten. Eine Verlängerung der durchschnittlichen Lebensspanne, bei der gleichzeitig die Altersmorbidität verlängert werde, sei unplausibel. Grundvoraussetzung eines längeren Lebens durch Eingriffe in Alternsprozesse sei eine verbesserte Gesundheit. Die senescente Phase lasse sich im Verhältnis zur

„health span“ nicht beliebig ausdehnen (vgl. Arking 2006, 511ff, Gems 2011, 110–111).

Offen ist auch, ob die maximale Lebensspanne durch verlangsamtes Altern innerhalb des gesamten Lebenslaufs ebenfalls steigen würde und falls ja, wie häufig ein solcher Anstieg zu beobachten wäre. Man unterscheidet zwischen einer beobachteten und einer potentiellen maximalen Lebensspanne. Im ersten Fall handelt es sich um die längste bisher empirisch belegte Lebensdauer eines Individuums einer bestimmten Spezies. Den Rekord der beobachteten (und belegten) maximalen menschlichen Lebensspanne hält die Französin Jeanne Calment, die 1997 im Alter von 122,5 Jahren verstarb (vgl. Coles 2004).

Die „potentielle maximale Lebensspanne“ ist die theoretisch erreichbare Obergrenze der Lebensspanne einer Art. Ob eine solche Obergrenze existiert, ist umstritten: Der Biologe Bruce Carnes und der Soziologe S. Jay Olshansky vertreten die Position, dass der seit Mitte des 19. Jahrhunderts beobachtete, stetige Trend des Anstiegs der menschlichen Lebenserwartung zu einem Ende kommen wird. Die Kurve werde abflachen und eine biologisch determinierte Obergrenze erreichen (vgl. Carnes et al. 2003). Dagegen sind der Entomologe James Carey und der Biodemograph James Vaupel überzeugt, dass es eine solche feste Grenze nicht gebe und die Lebenserwartung weiter kontinuierlich ansteigen werde (vgl. Carey 2003, Vaupel und Gowan 1986, Vaupel 2010). Vaupel und Carey extrapolieren die weitere Entwicklung der Lebenserwartung dem genannten Trend entsprechend. Daraus folgt eine gleichmäßig weiter ansteigende Kurve (vgl. Carey 2003, 9).

Bruce Carnes spricht in diesem Zusammenhang einprägsam von einer „*manufactured survival time*“, einer „künstlich hergestellten“ Überlebenszeit jenseits der potentiellen maximalen Lebensspanne eines Organismus. Bisher könnten Eingriffe in altersassoziierte Erkrankungen und Modifikationen des Lebensstils Individuen lediglich helfen, ihr Potential an Lebenszeit („potential life span“) zu erreichen. Eingriffe in Alternsprozesse sollen dagegen Personen über ihr individuelles Potential hinaus überleben lassen. Carnes hält fest: „The goal of ageing interventions is to manipulate biology in order to take people into the uncharted waters that lie beyond their life span potentials, hopefully in good health.“ (Carnes et al. 2005, 24). Genau dies wäre also der Unterschied zwischen einer Verlängerung der durchschnittlichen und einer Verlängerung der maximalen Lebensspanne. Die durchschnittliche Lebensspanne kann verlängert werden, indem das ohnehin vorhandene, eigene Potential durch einen optimalen Lebensstil und einzelne medizinische Maßnahmen z. B. gegen Infektionskrankheiten ausgeschöpft wird. In sehr seltenen Fällen werden vielleicht manche Personen etwas länger als die bisher beobachtete maximale menschliche Lebensspanne von 120 Jahren leben. Durch verlangsamtes Altern könnten jedoch viele Menschen damit rechnen, jenseits des eigenen Potentials weiterzuleben. Daher würden deutlich mehr Personen den bisherigen Rekord brechen und mögli-



cherweise deutlich länger leben. Schon die Verlängerung der durchschnittlichen Lebensspanne bedeutet also für manche Personen eine „manufactured survival time“. Die möglichen Ziele der Biogerontologie im Hinblick auf die Lebensspanne wären also die folgenden:

1. Die Ausdehnung der „health span“, wodurch noch nicht die durchschnittliche Lebensspanne ansteigen müsste.
2. Die Ausdehnung der „health span“ und der Anstieg der durchschnittlichen Lebensspanne z. B. bis diese sich der maximalen Lebensspanne annähert.
3. Die Ausdehnung der „health span“ und gleichzeitig eine deutlich verlängerte Lebensspanne über die gegenwärtig bekannte, maximale Lebensspanne hinaus.

Wenn man die „health span“ durch verlangsamtes Altern verlängern möchte, ist also damit noch nichts darüber ausgesagt, wie radikal dieses Unternehmen sein soll und was die Folgen in Bezug auf die Lebenszeit und die unterschiedlichen Erscheinungsformen des Alterns sein werden. Daher sollte man die verschiedenen Zielformulierungen auch im Hinblick darauf unterscheiden, wie ihr quantitativer Erfolg ausfallen soll. Die einfachste derartige Unterscheidung stammt von dem Gerontologen Harry Moody, der das Ziel einer „weak life extension“ von einer „strong life extension“ unterscheidet, durch die die Lebensspanne beispielsweise verdoppelt werden würde (vgl. Moody 2001). Solche quantitativen Unterscheidungen können auf die gesamte Bevölkerung eines oder mehrerer Staaten hochgerechnet werden, woraus sich sogenannte biodemographische Szenarien ergeben.

### 2.4.3 Biodemographische Szenarien

Um mögliche Kombinationen von Zielen (Morbiditätskompression, Morbiditätsexpansion, schwache und starke Lebensverlängerung etc.) anschaulich zusammenzufassen und um ein Hilfsmittel zur ethischen Bewertung von Eingriffen in Alternsprozesse zu gewinnen, hat Harry Moody in einem einflussreichen Artikel biodemographische Szenarien als mögliche Outcomes unterschiedlicher Zielsetzungen auf gesellschaftlicher Ebene entwickelt (vgl. Moody 1994). Solche Szenarien werden aus den verschiedenen möglichen biogerontologischen Zukunftsvisionen für die Medizin abgeleitet (vgl. Juengst et al. 2003b): Die erste ist eine pragmatisch-realistische Vision für die nähere Zukunft, die sich vor allem auf eine bessere Strategie für die Diagnostik, Prävention und Therapie von altersassoziierten Erkrankungen richtet. Die zweite Vision ist die schon ältere Utopie der Abschaffung des Alterns und eine daraus resultierende radikale Lebensverlängerung. Die Anhänger dieser zweiten Vision sind allerdings deutlich in der Minderheit. Viele Biogerontologinnen und Biogerontologen halten sie sogar für theoretisch unmöglich. Kaum jemand von ihnen unterstützt die These, dass sie in der näheren Zukunft zu verwirklichen sei.

Der biogerontologische Mainstream orientiert sich an der ersten, bescheideneren pragmatischen-realistischen Vision, dass innerhalb der nächsten Jahrzehnte der Verlauf altersassoziierter Erkrankungen abmildert oder verlangsamt werden kann. Anders als im Fall der Utopie glauben viele Biogerontologen auch daran, dass wichtige Voraussetzungen, um diese Zielsetzung praktisch umzusetzen, bereits jetzt schon erfüllt sind oder in absehbarer Zeit erfüllt sein werden (Butler et al. 2008, The Academy of Medical Sciences 2009, Olshansky et al. 2007). Ein Beispiel ist die oben erwähnte Programmatik, in der eine individuelle und gesellschaftliche „longevity dividend“ in Aussicht gestellt wird.

Ähnliche Ziele halten auch die Verfasser der Studie „Rejuvenating Research“ der *Academy of Medical Sciences* und einer Studie für den US-amerikanischen *National Intelligence Council* für erreichbar (vgl. SRI Consulting Business Intelligence und National Intelligence Council 2008). Auch dieser letztere Bericht geht davon aus, dass die durchschnittliche Lebensspanne verlängert und das Eintreten von altersassozierten Erkrankungen verzögert werden könnte. Gleichzeitig nennt er noch das Ziel der Morbiditätskompression. Die ersten Medikamente, die eine entsprechende Wirkung hätten, könnten um 2030 zugelassen werden – vorausgesetzt, die Entwicklung schreite fort wie bisher und werde nicht durch größere wissenschaftliche oder politische Probleme aufgehalten (SRI Consulting Business Intelligence und National Intelligence Council 2008, 3-7).

Als Anhänger der utopischen Vision ist der ehemalige Computerwissenschaftler Aubrey de Grey berühmt geworden. De Grey hat sein wissenschaftliches Betätigungsfeld gewechselt und propagiert nun mit großer Öffentlichkeitswirksamkeit eine *Strategy for Engineered Negligible Senescence* (SENS), also eine Forschungsstrategie für ingenieurstechnisch hergestellte, vernachlässigbare Alterung (vgl. de Grey et al. 2002, de Grey 2005, de Grey und Rae 2007 (deutsche Fassung: de Grey und Rae 2010)). De Grey vertritt die These, dass bereits jetzt die nötigen Eingriffsmöglichkeiten prinzipiell vorhanden seien, um alle molekularen und zellulären Folgen des biologischen Alterns rückgängig zu machen. Diese Ansicht und sein Charisma haben ihm zwar größere mediale Aufmerksamkeit eingebracht als den meisten seiner Kollegen, aber auch deren umso schärfere Kritik (vgl. Warner et al. 2005). Dass seine Strategie häufig im Mittelpunkt der bioethischen und sozialgerontologischen Debatten steht, beruht offensichtlich nicht auf der Anerkennung, die de Grey in seinem eigenen Fachgebiet erfährt. Im Gegenteil: Die bioethischen Debatten, die um die Frage kreisen, ob Unsterblichkeit erstrebenswert sei, stoßen in der Biogerontologie auf Unverständnis, weil man dort diese Fragestellung als Scheinproblem ansieht.

Daher ist es sinnvoll, die unterschiedlichen Zielsetzungen klar voneinander zu trennen und bei ihrer Bewertung zu berücksichtigen, welche Aussichten von der Mehrheit der einschlägigen Experten als realistisch eingestuft werden. Ein wichtiger Ansatz, um die unterschiedlichen Zielsetzungen zu differenzieren und gleichzeitig

auch zusätzlich Folgeszenarien zu berücksichtigen, sind sogenannte „biodemographische Szenarien“. Solche Szenarien versuchen, die gesamtgesellschaftliche Entwicklung im Hinblick auf die altersmäßige Zusammensetzung und die Krankheitslast einzuschätzen, sodass Ziele, die für Individuen durch Eingriffe in Alternsprozesse angestrebt werden könnten, durch Projektionen auf gesellschaftlicher Ebene ergänzt werden. In den entsprechenden Projektionen werden auch mögliche nichtintendierte, negative Folgen auf gesellschaftlicher Ebene und soziale Folgeszenarien aufgenommen. Darunter fällt etwa die Möglichkeit, dass die „senescent span“ gleichzeitig mit der durchschnittlichen Lebensspanne verlängert werden könnte. Besonders einflussreich geworden sind die vier biodemographischen Szenarien, die die Bioethiker Eric Juengst, Robert Binstock, Maxwell Mehlmann und Stephen Post sowie der Alzheimer-Forscher Peter Whitehouse in einem gemeinsamen Aufsatz unterschieden haben (vgl. Juengst et al. 2003b). Sie wurden beispielsweise von den Bioethiker/-innen des *President's Council on Bioethics* der USA in ihrem Bericht über Enhancement-Technologien, *Beyond Therapy*, zum Ausgangspunkt ihrer Überlegungen gewählt (vgl. Kass 2004).

Das erste Szenario ist das einer verlängerten Seneszenz oder *Morbiditätsexpansion*, das oben bereits als mögliches, nichtintendiertes Resultat von Eingriffen in Alternsprozesse genannt wurde. Die gesellschaftlichen Folgen wären ein starker Anstieg von Ausgaben im Gesundheitswesen und hohe Pflegebedürftigkeit. Generell wird sowieso bereits eine Morbiditätsexpansion als Resultat einer verschlechterten Gesundheit im Alter aufgrund von entsprechenden Lebensstiländerungen wie Inaktivität oder ungesunde Ernährung befürchtet. Wenn nun Eingriffe in Alternsprozesse zu einem längeren Leben bei schlechterer Gesundheit führen würden, würde die generelle Tendenz noch weiter verstärkt. Aus gesellschaftlicher Sicht ist dies offensichtlich ein Szenario, das man kaum anstreben würde, weil es zu verstärkten Belastungen der sozialen Sicherungssysteme führen würde. Sowohl aus individueller als auch aus gesellschaftlicher Perspektive könnte man jedoch immerhin noch fragen, ob eine absolut verlängerte Morbiditätsphase im Alter, die in Relation zu einer verlängerten Gesundheitsspanne dennoch einen geringeren oder fast gleichen Teil der gesamten Lebensspanne einnähme, deshalb trotzdem erstrebenswert wäre: Würde man etwa eine seneszente Lebensspanne von 15 Jahren anstatt von 10 Jahren in Kauf nehmen, wenn die Gesundheitsspanne von 70 auf 90 Jahre steigen und die durchschnittliche Lebensspanne ebenfalls entsprechend ansteigen würde?

Das zweite Szenario bezieht sich auf die klassische, von Fries formulierte *Morbiditätskompression*, bei der die Lebensspanne nicht ansteigt, aber die Morbiditätsphase im hohen Alter verkürzt, d. h. komprimiert wird (vgl. Fries 1980). Fries ging bei der Entwicklung dieses Szenarios davon aus, dass die zum damaligen Zeitpunkt erreichte durchschnittliche Lebensspanne ein Plateau erreicht hätte, das sich nicht mehr steigern ließe. Diese Annahme wurde kontrovers diskutiert. Mittlerweile gibt es

jedoch Anzeichen dafür, dass diese Ansicht faktisch widerlegt ist, da z. B. die durchschnittliche Lebenserwartung japanischer Frauen weiter ansteigt (vgl. Oeppen und Vaupel 2002).

Weder die Morbiditätsexpansion noch die Morbiditätskompression im klassischen Sinn werden von der Biogerontologie favorisiert: Das erste Szenario soll vermieden werden und das zweite Szenario hält man für unwahrscheinlich, da ein Erfolg bei der Prävention und Therapie altersassoziierter Erkrankungen durch Eingriffe in Alternsprozesse vermutlich auch zu einem weiteren Anstieg der durchschnittlichen Lebensspanne führen würde. Aus biogerontologischer Perspektive wird daher ein drittes Szenario als wünschenswert und realistisch erachtet, nämlich das „*decelerated aging*“, also das verlangsamte Altern, das zu einem moderaten Anstieg der Lebensspanne bei einer längeren Gesundheitsspanne führen würde. Wie bereits erwähnt, müsste man bei seiner Bewertung allerdings berücksichtigen, dass dies nicht unbedingt auch mit einer Morbiditätskompression durch eine de facto kürzere seneszente Spanne einhergehen muss.

De Grey entwirft ein viertes Szenario: „*arrested aging*“. Hier ist die Alterung quasi gestoppt, was zu einer substantiell verlängerten Lebensspanne führen würde; der Tod würde nur noch durch Unfälle oder andere äußere Ursachen ausgelöst werden. Der Biologe Stephen Austad hat errechnet, dass dieses Szenario unter den jetzigen Bedingungen zu einer durchschnittlichen Lebensspanne von ca. 1000 Jahren führen würde (zitiert von Harris und Holm 2002, 368). Auf gesellschaftlicher Ebene würde sich dadurch die Organisation aller Institutionen und das Zusammenleben radikal verändern; es käme entweder zu einer weiteren Bevölkerungsexplosion oder zu einer Spaltung der Gesellschaft in eine kurz- und eine langlebige Bevölkerungsgruppe. John Harris diskutiert in diesem Kontext, dass es „parallel populations“ geben könnte. Damit meint er die gleichzeitige Existenz einer sterblichen kurzlebigen und einer quasi-unsterblichen langlebigen Bevölkerungsgruppe. Harris hält eine solche gesellschaftliche Struktur für unproblematisch (vgl. Harris 2004). Für die Bewertung der Ziele der biogerontologischen Forschung ist ein solches Szenario dann relevant, wenn es um die Frage geht, wo eventuell in der fernen Zukunft ethische Grenzen gezogen werden sollten bzw. ob biologisches Altern prinzipiell als negativ bewertet wird und damit letztlich doch abzuschaffen wäre, auch wenn man es momentan für unmöglich hält.

Biogerontologinnen und Biogerontologen verwenden in der Regel diese Szenarien nicht explizit, um ihre eigenen Zielsetzungen zu beschreiben. Allerdings kann man ihre Aussagen zu ihren Zielen in der Regel ohne Schwierigkeiten einem dieser Szenarien zuordnen. Da „*arrested aging*“ eine Utopie sei, muss man seine Implikationen und die damit verbundenen Probleme, z. B. ob Unsterblichkeit erstrebenswert sei, auch Biogerontologen zufolge zumindest zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorrangig diskutieren. „*Decelerated aging*“ dagegen wird von Biogerontologinnen und Bioge-

rontologen häufig der Medizin als Zielszenario für ihre Vorgehensweise vorgeschlagen, da es in einer unproblematischen Kontinuität mit den Zielen, die von der Medizin ohnehin bereits verfolgt werden, stünde. Da aus biogerontologischer Perspektive durch Eingriffe in Alternsprozesse lediglich ein quantitativer Erfolg gegenüber den bisherigen medizinischen Vorgehensweisen zu erwarten sei, gäbe es keinen relevanten Unterschied gegenüber den bisherigen Zielen der Medizin. Die medizinethische Position, dass Eingriffe in Alternsprozesse mit ethischen Zielen der Medizin inkompatibel sein sollen (vgl. Maio 2011), wird im biogerontologischen Kontext nicht diskutiert bzw. vermutlich nicht zur Kenntnis genommen. Diese medizinethische Problematik werden wir in Kapitel 3.5 in einem knappen Überblick darstellen.

Die Kritiker der Übereinstimmung von biogerontologischen und medizinischen Zielen wenden dagegen ein, dass die Manipulation des Alterns bereits als Vorgehensweise per se eine andere Qualität besäße als bisherige medizinische Strategien. Diese Kritik bestimmt eines der wesentlichen Themen der ethischen Debatte, die im vorliegenden Band vorgestellt werden soll. Höhere Dringlichkeit bei der ethischen Bewertung haben jedoch die Implikationen des Szenarios „decelerated aging“, weil sich diese bereits jetzt abzeichnen und prognostiziert werden. Gemeinsam korrespondieren jedoch die beiden Szenarien „decelerated aging“ und „arrested aging“ der allgemeinen Zielsetzung, Alternsprozesse bekämpfen zu wollen. Die ethische Grundlage für diese gemeinsame Zielsetzung ist die Einschätzung des körperlichen Alterns als negatives Phänomen. Hier setzt die Kritik an.

So betrachtet ist selbst das bescheidenere Ziel der „longevity dividend“ verknüpft mit dem Szenario des „decelerated aging“ möglicherweise ein illegitimes, seiner zugrundeliegenden Strategie und Methodik nach radikales Ziel, auch wenn der beschriebene Effekt an sich nicht groß sein sollte. Wer erfolgreich Altern verlangsamt, verlängert sowohl die durchschnittliche wie auch die maximale Lebensspanne. Wenn man die allgemeinen Ziele von „arrested aging“ und von „decelerated aging“ aus dem Blickwinkel der legitimen Ziele der Medizin bewertet, wie sie dieser Kritik zugrunde gelegt werden, bestünde im Hinblick auf die maximale Lebensspanne also kein ethisch relevanter Unterschied zwischen 1000 Jahren und diesen sieben Jahren. Beide sind „manufactured survival time“ und beide werden durch verlangsamtes Altern erreicht, wenn auch nicht wie im Szenario des „arrested aging“ so weit verlangsamt, dass es zum Stillstand kommt. Die medizinethischen Kritiker verteidigen gegen eine solche „manufactured survival time“ die bisherige Lebensspanne und die gegenwärtige Erfahrung des körperlichen Alterns als die ethische Alternative, die sich aus den legitimen Zielen der Medizin und einer entsprechenden internen Moral der Medizin ergeben soll.

Die Grundbotschaft der Biogerontologie lautet zusammengefasst: In Alternsprozesse zu intervenieren ist *theoretisch möglich*, man *kann* es bei Tieren bereits tun und man *sollte* dieses Wissen und die entsprechenden Methoden auch beim Menschen

anwenden. In dieser Grundhaltung ist eine wertende Perspektive zum körperlichen Altern enthalten, die eigens reflektiert werden muss. Ob und bis zu welchem Grad Alternsprozesse manipuliert werden sollten, stellt die Grundfrage der ethischen Reflexion und eines entsprechenden gesellschaftlichen Diskurses dar. Dabei sind zahlreiche aktuelle gesellschaftliche Kontexte und ihre entsprechenden ethischen, rechtlichen und sozialen Aspekte zu berücksichtigen. Aus biogerontologischer Sicht scheint es unmittelbar einleuchtend zu sein, biologisches Altern zu bekämpfen. Aus ethischer Perspektive sind die hier zugrundeliegenden normativen und wertenden Vorannahmen heraus zu arbeiten, kritisch zu prüfen und infrage zu stellen oder aber gerade weiter zu entwickeln. Dabei sollte stets auch im Blick behalten werden, was bisher tatsächlich möglich ist und was in näherer Zukunft aus der Perspektive der einschlägigen Wissenschaft realistisch erwartet werden kann. Der vorliegende Band konzentriert sich daher auf die ethische Diskussion speziell der Konzeptionen und Ziele der Biogerontologie.

Diskurs Biogerontologie

Fachwissenschaftliche Einführung und Leitfaden für  
Lehrende

Spindler, M.; Dietrich, J.; Ehni, H.-J. (Hrsg.)

2016, XII, 326 S. 29 Abb., Softcover

ISBN: 978-3-658-02113-9