

Aus dem Institut für Ethik und Geschichte der Medizin  
(Prof. Dr. med. C. Wieseemann)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Anti-Aging-Forschung:  
Technikbewertung und ethische  
Implikationen am Beispiel der  
Hormontherapie und  
Telomerenforschung**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Anastasia Greta Weiß, geb. Rojek

aus

Thorn

Göttingen 2022

Dekan: Prof. Dr. med. W. Brück  
Referent: Prof. Dr. phil. M. Schweda  
Ko-Referentin: Prof. Dr. Christine von Arnim

Datum der mündlichen Prüfung: 18.01.2024

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Anti-Aging-Forschung: Technikbewertung und ethische Implikationen am Beispiel der Hormontherapie und Telomerenforschung" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 07.06.2022

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Schweda M, Weiß A: Probleme der Risikobewertung: Das Beispiel der Hormontherapie und der Telomeraseforschung. In: Schicktanz S, Schweda M (Hrsg): Pro-Age oder Anti-Aging? Altern im Fokus der modernen Medizin. Band 35; Campus Verlag, Frankfurt am Main 2012, 269–288

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Relevanz des Forschungsstandes und der Risikothematik für die ethische Bewertung von Eingriffen in Alternsvorgänge .....	4
1.2 Abgrenzung von Schwerpunkten und Zielsetzung der Dissertation .....	6
1.3 Der Begriff des Alter(n)s und seine Bedeutungen .....	8
1.4 Biologische Theorien des Alterns .....	13
1.4.1 Genetische Theorien.....	14
1.4.2 Stochastische Theorien.....	15
1.5 Historischer Kontext zur Anti-Aging-Forschung.....	17
1.6 Ziele der Anti-Aging-Forschung.....	22
1.7 Beispiele für Anwendungen aus der Anti-Aging-Forschung.....	24
<b>2 Material und Methoden.....</b>	<b>28</b>
2.1 Systematische Literaturrecherche und Literatúrauswahl.....	28
2.2 Risikoabschätzung und Risikobewertung.....	29
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>36</b>
3.1 Aktueller Stand zum Nutzen und Anwendungsmöglichkeiten der Hormontherapie für Eingriffe in Alternsvorgänge.....	36
3.1.1 Das Wachstumshormon (GH) und seine Bedeutung für die Anti-Aging-Forschung ..	37
3.1.1.1 Untersuchungen zur Mortalität und Langlebigkeit .....	41
3.1.1.2 Auswirkungen der Konzentrationsabnahme von GH auf den Alternsprozess und altersassoziierte Erkrankungen.....	43
3.1.1.3 Wirkungen einer GH-Behandlung auf den Bewegungsapparat und Stoffwechselprozesse .....	44
3.1.1.4 Wirkungen einer GH-Behandlung auf kognitive Funktionen.....	48
3.1.1.5 Wirkungen einer GH-Behandlung auf kardiovaskuläre Erkrankungen und deren Risikofaktoren .....	50
3.1.2 DHEA und seine Bedeutung für die Anti-Aging-Forschung .....	51
3.1.2.1 Untersuchungen zur Mortalität und Langlebigkeit .....	54
3.1.2.2 Auswirkungen des Konzentrationsabfalls von DHEA auf den Alternsprozess und altersassoziierte Erkrankungen.....	55
3.1.2.3 Wirkungen einer DHEA-Behandlung auf den Bewegungsapparat und Stoffwechselprozesse .....	58
3.1.2.4 Wirkungen einer DHEA-Behandlung auf Stimmung und Wohlbefinden.....	60
3.1.2.5 Wirkungen einer DHEA-Behandlung auf kognitive Funktionen .....	60
3.1.2.6 Wirkungen einer DHEA-Behandlung auf kardiovaskuläre Erkrankungen und deren Risikofaktoren.....	61
3.1.3 Östrogene .....	62
3.1.3.1 Auswirkungen der Konzentrationsabnahme von Östrogenen auf den Alternsprozess und altersassoziierte Erkrankungen .....	64
3.1.3.2 Auswirkungen einer Östrogentherapie auf Mortalität und Langlebigkeit .....	66
3.1.3.3 Wirkungen einer Östrogentherapie auf Bewegungsapparat und Stoffwechselprozesse .....	67
3.1.3.4 Wirkungen einer Östrogentherapie auf kardiovaskuläre Erkrankungen .....	68
3.1.4 Testosteron.....	69

3.1.4.1	Auswirkungen niedriger Testosteronkonzentrationen auf altersbedingte Veränderungen und Erkrankungen .....	71
3.1.4.2	Wirkungen einer Testosteronbehandlung auf den Bewegungsapparat.....	74
3.1.4.3	Wirkungen einer Testosteron-Behandlung auf kognitive Fähigkeiten .....	76
3.1.4.4	Wirkungen einer Testosteron-Behandlung auf kardiovaskuläre Erkrankungen und deren Risikofaktoren.....	78
3.2	Aktueller Forschungsstand zum Nutzen und Anwendungsmöglichkeiten der Telomeren- und Telomeraseforschung für Eingriffe in Alternsvorgänge .....	79
3.2.1	Definition, Aufbau und Funktion der Telomere.....	79
3.2.2	Historischer Hintergrund zur Telomerenforschung.....	80
3.2.3	Assoziation von Mortalität und bestimmten Erkrankungen mit der Telomerenlänge .81	
3.2.4	Einfluss von Lebensstilfaktoren auf die Telomerenlänge und das Altern .....	85
3.2.5	Telomer-Tests als Beispiel für Anwendungen von Ansätzen aus der Telomerenforschung im Anti-Aging-Kontext.....	92
3.2.6	Telomerase als therapeutisches Mittel von Interventionen in Alternsvorgänge .....	94
3.2.7	Telomerase-Aktivatoren.....	95
3.2.8	Gentherapeutische Telomeraseaktivierung .....	100
3.3	Risiken von Anwendungsmöglichkeiten der Hormontherapie und der Telomerenforschung für Eingriffe in Alternsvorgänge.....	104
3.3.1	Risiken für die Autonomie am Beispiel der Hormontherapie und Telomerenforschung.....	105
3.3.2	Risiken für das Wohlergehen der Anwender*innen am Beispiel der Hormontherapie und Telomerenforschung.....	108
3.3.2.1	Medizinische Risiken einer Behandlung mit weiblichen Steroidhormonen.....	108
3.3.2.2	Medizinische Risiken einer Behandlung mit männlichen Steroidhormonen .....	110
3.3.2.3	Medizinische Risiken einer Behandlung mit DHEA .....	112
3.3.2.4	Medizinische Risiken einer GH-Behandlung.....	114
3.3.2.5	Medizinische Risiken der Telomerase-Aktivierung.....	116
3.3.2.6	Medizinische Risiken der Telomerenverlängerung .....	120
3.3.2.7	Individualethische Risiken für das Wohlergehen der Anwender*innen am Beispiel der Hormontherapie und Telomerenforschung .....	122
3.3.3	Gerechtigkeitsethische Risiken am Beispiel der Hormontherapie und Telomerenforschung.....	133
3.3.3.1	Risiken für die Verteilungsgerechtigkeit am Beispiel der Hormontherapie und Telomerenforschung.....	135
3.3.3.2	Risiken für die Gleichberechtigung der Mitglieder einer Gesellschaft am Beispiel der Hormontherapie und Telomerenforschung.....	140
3.3.4	Risiken einer Biomedikalisierung und Pathologisierung des Alterns .....	141
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>147</b>
4.1	Prinzipien der Risiko-Nutzen-Abwägung .....	147
4.2	Abwägen der Chancen und Risiken von Anti-Aging-Anwendungen aus den Bereichen der Hormontherapie und Telomeren- bzw. Telomeraseforschung .....	151
4.3	Bewertung der Chancen der Hormontherapie für Anti-Aging-Zwecke.....	153
4.4	Bewertung der Chancen der Telomerenforschung für Anti-Aging-Zwecke .....	155
4.4.1	Bewertung der Chancen indirekter Methoden zur Beeinflussung der Telomerenlänge .....	155
4.4.2	Bewertung der Chancen direkter Methoden zur Beeinflussung der Telomerenlänge.157	
4.5	Abwägung der Chancen und Risiken der Hormontherapie .....	159
4.6	Abwägung der Chancen und Risiken von Anwendungen zur Beeinflussung der Telomerenbiologie.....	168
4.6.1	Indirekte Anti-Aging-Anwendungen .....	168
4.6.2	Direkte Anti-Aging-Anwendungen .....	169

---

4.7	Fazit und Ausblick.....	172
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>180</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>182</b>

## Abkürzungsverzeichnis

A4M	American Academy of Anti Aging Medicine
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body-Mass-Index
CRP	C-reaktives Protein
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DGE	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.
DNA	Desoxyribonukleinsäure
FDA	Food and Drug Administration
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
FSH-RH	Follikel-stimulierendes Hormon Releasing Hormon
GH	<i>growth hormone</i>
GHRH	<i>growth hormone releasing hormone</i>
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HERS	<i>Heart and Estrogen/progestin Replacement Study</i>
HDL	High Density Lipoprotein
hGH	<i>human growth hormone</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IfD	Institut für Demoskopie
IGF-1	<i>Insulin-like growth factor 1</i>
KHK	Koronare Herzkrankheit
IWW	Institut für Wissen in der Wirtschaft GmbH
LDL	Low Density Lipoprotein
LH	Luteinisierendes Hormon
LH-RH	Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
RNA	Ribonukleinsäure
SENS	<i>Strategies for Engineered Negligible Senescence</i>
TA	<i>Technology Assessment, Technikfolgenabschätzung</i>
TERT	Telomerase Reverse Transcriptase
TIA	Transitorische Ischämische Attacke
VDI	Verein Deutscher Ingenieure
WHI	Women`s Health Initiative
ZNS	Zentrales Nervensystem



# 1 Einleitung

Die Zunahme der Lebenserwartung in der Bevölkerung der Industrienationen und die Auswirkungen des sich vollziehenden demographischen Wandels tragen wesentlich dazu bei, dass das Thema Alter(n) in Politik und Gesellschaft, aber auch in der Wissenschaft und Medizin an Bedeutung gewinnt. Der steigende Anteil älterer Personen an der Bevölkerung in Deutschland und anderen Industrieländern stellt eine gesellschaftliche Herausforderung dar (Kühn 2017; Heckel 2017). Die Altersforschung widmet sich der Aufgabe, Erkenntnisse über den Alternsprozess zu erlangen, um Chancen und Potentiale des Alterns aufzudecken. Des Weiteren sollen Risiken der mit dem Altern einhergehenden Funktionseinschränkungen ermittelt und Möglichkeiten zu deren Prävention und Bewältigung abgeleitet werden (Fuchs 2006). Mit dem fortschreitenden Zugewinn an Erkenntnissen über das Altern und seine Mechanismen gelangte die medizinische Forschung zu dem Standpunkt, dass der biologische Altersprozess grundsätzlich beeinflussbar sei (Blackburn und Epel 2017). So gab es in den letzten Jahren und Jahrzehnten neben dem wissenschaftlichen Interesse an der Entschlüsselung von Alternsvorgängen zunehmend Bestrebungen, Möglichkeiten zu finden, um in den Alternsprozess selbst eingreifen zu können. Dabei sind zahlreiche Interventionen und Eingriffsmöglichkeiten in Alternsvorgänge erforscht worden oder befinden sich noch in der Erforschung. Darüber hinaus wird eine Vielzahl an Methoden und Produkten auf dem internationalen Markt Kaufinteressierten angeboten oder befindet sich bereits in breiter Anwendung. Diese sich in der Erforschung befindenden oder bereits für die Anwendung angebotenen Interventionen und Möglichkeiten der Einflussnahme in Alternsvorgänge bilden den Ausgangspunkt für die vorliegende Arbeit.

In der wissenschaftlichen Literatur wie auch in den Medien wird in diesem Zusammenhang häufig der Begriff „Anti-Aging“ genannt. Die Entstehung und Verbreitung dieses Schlagworts erfolgte um das Jahr 1990 und wird hauptsächlich mit den beiden US-amerikanischen Osteopathen Ronald Klatz und Robert Goldman in Verbindung gebracht, die ein medizinisches Programm zur Vermeidung des Alterns entwickelten (Spindler 2014). In diesem Zusammenhang wurde das Kunstwort *antiaging* geschaffen und das von Klatz und Goldman entwickelte Konzept als *anti-aging medicine* bezeichnet. Klatz und Goldman gründeten 1992 zudem die *American Academy of Anti-Aging Medicine* (A4M), die durch ihre Öffentlichkeitsarbeit einen wesentlichen Beitrag zur Verbreitung dieses Kunstwortes leistete (Spindler 2014). Der Begriff „Anti-Aging“ zeichnet sich insbesondere durch seine Heterogenität aus. Er bezieht sich nicht auf eine bestimmte medizinische Methode, sondern wurde zu einem Oberbegriff für eine Vielzahl unterschiedlicher Anti-Aging-Konzepte und Maßnahmen (Spindler 2014; Ehni 2014). Dabei verbreitete sich dieser Begriff in verschiedene gesellschaftliche Bereiche. Verwendet wird er beispielsweise in der Forschung, in der Medizin und hier insbesondere in der offiziell nicht anerkannten Anti-Aging-Medizin. Des Weiteren wird er in der Wirtschaft

als Marketingstrategie für neue und ältere Produkte gebraucht, deren Anti-Aging-Eigenschaften beworben werden, sowie in den Medien als Trendthema und in der Anti-Aging-Kritik (Spindler 2014). Die Heterogenität, die den Anti-Aging-Begriff kennzeichnet, bezieht sich jedoch nicht nur auf die verschiedenartigen Maßnahmen zur Beeinflussung des Alterns. Ebenso lassen sich unterschiedliche Zielsetzungen des Anti-Aging differenzieren, die zusammen mit den Anti-Aging-Methoden im zweiten Kapitel dieser Arbeit genauer erläutert werden.

Im Zusammenhang mit der Anti-Aging-Thematik haben sich zudem verschiedene Organisationen und Interessengruppen herausgebildet, die jeweils unterschiedliche Anti-Aging-Konzepte verfolgen und sich hinsichtlich ihrer Zielsetzungen sowie ihrer Präferenz bezüglich Anti-Aging-Maßnahmen voneinander unterscheiden und von den jeweiligen anderen Gruppen abzugrenzen versuchen. In diesem Zusammenhang ist zunächst die bereits genannte A4M zu erwähnen. Das hier zugrunde liegende Konzept geht davon aus, dass die mit dem Altern einhergehenden körperlichen Einschränkungen und sogenannten Verschleißprozesse sowie auch die maximale Lebensspanne günstig beeinflusst werden können. Ziel dieses Konzeptes ist es daher, zunächst die gesunde Lebensspanne von Menschen bis ins hohe Alter zu verlängern und durch eine Steigerung von Produktivität und Vitalität in dieser Lebensphase zu optimieren. Das durch Krankheiten geprägte Alter soll hingegen abgeschafft werden. Darüber hinaus soll nicht nur die gesunde, sondern ebenso die maximale Lebensspanne von Menschen verlängert werden (Klatz und Goldman 2003).

Von Bedeutung ist zudem die zum Konzept der Anti-Aging-Medizin hauptsächlich von der Gerontologie bezogene Gegenposition, die in der Öffentlichkeit insbesondere durch die von einer Gruppe von Gerontolog\*innen mit dem Titel „*No truth to the fountain of youth*“ (Olschansky et al. 2002) verfasste Kritik an der Anti-Aging-Medizin bekannt wurde. Dabei wird die Anti-Aging-Medizin von den Gerontolog\*innen nicht nur hinsichtlich ihrer Ziele kritisiert, sondern ebenso das Vorgehen, Produkte und Therapien anzubieten, deren Wirksamkeit und Sicherheit nicht wissenschaftlich bewiesen worden sind (Ehni 2014; Spindler 2014; Olschansky et al. 2002). Darüber hinaus wird kritisiert, dass bei der Anti-Aging-Medizin in erster Linie kommerzielle Interessen im Vordergrund stehen. Diese Biogerontolog\*innen sprechen sich insbesondere für die biogerontologische Grundlagenforschung aus, die dazu beitragen soll, das Auftreten altersassoziiierter Erkrankungen hinauszuzögern oder zu verhindern. Damit soll im Gegensatz zum Konzept der A4M in erster Linie die gesunde Lebensspanne und nicht die maximale verlängert werden (Spindler 2014; Ehni 2014). Die A4M reagierte wiederum mit einer öffentlichen Stellungnahme und Gegenposition zu dieser von den Gerontolog\*innen geäußerten Kritik. Die daraus folgende Debatte zwischen den Gerontolog\*innen und den Befürworter\*innen der Anti-Aging-Medizin ist als „Krieg gegen die Anti-Aging-Medizin“ bezeichnet worden (Binstock 2003).

In der kritischen Auseinandersetzung mit der Anti-Aging-Thematik ist neben der Diskussion um deren wissenschaftliche Machbarkeit Anti-Aging zunehmend auch als ethisches Problem

und gesellschaftliches Phänomen thematisiert worden. Die Medizinethik setzte sich dabei nicht nur kritisch mit dem Konzept der Anti-Aging-Medizin, sondern ebenfalls mit normativen Fragen der biogerontologischen Anti-Aging-Forschung auseinander (Spindler 2014). In den bisherigen ethischen Arbeiten, die sich mit dieser Thematik befassten, wurden jedoch nicht in erster Linie aktuelle Forschungspraktiken thematisiert, sondern hauptsächlich zukünftige Möglichkeiten der Einflussnahme in Alternsvorgänge und die verfolgten Anti-Aging-Ziele. So werden in den meisten Arbeiten insbesondere ethische und gesellschaftliche Probleme diskutiert, die sich aus dem Erreichen radikaler Anti-Aging-Ziele wie einer substanzialen Verlängerung der menschlichen Lebensspanne und der Abschaffung des Alterns ergeben würden, um letztlich die Wünschbarkeit dieser Zielsetzungen ethisch zu bewerten (Spindler 2014). Für diese medizinethische Beurteilung der Wünschbarkeit werden häufig bestimmte normative Bezugspunkte als Bewertungsmaßstäbe herangezogen, an denen die Argumentation ansetzt. Hierzu zählen z. B. die menschliche Natur oder die klassischen Ziele der Medizin, aber häufig auch medizinethische Prinzipien wie das Prinzip des Wohlergehens, der Schadenvermeidung oder der Gerechtigkeit (Spindler 2014). Doch auch die sich aktuell in der Erforschung oder bereits in der Anwendung befindenden Anti-Aging-Interventionen gehen mit einer Reihe individuellethischer und gesellschaftlicher Risiken einher und können medizinethische Prinzipien gefährden. Eine ethische Beurteilung der Wünschbarkeit dieser aktuellen Eingriffsmöglichkeiten in Alternsprozesse scheint daher ebenfalls sinnvoll, auch wenn sie bislang nicht eine substanziale Lebensverlängerung bei Menschen oder eine Abschaffung des Alterns bewirken können.

Zu den ursprünglichen Anti-Aging-Interventionen, die noch heute eine breite Anwendung in der Anti-Aging-Medizin finden, gehören hauptsächlich Hormontherapien, Nahrungsergänzungsmittel, Empfehlungen zu bestimmten Lebensstilgewohnheiten und Lebenseinstellungen, sowie die äußeren Anwendungen zur Verdeckung des Alterns aus den Bereichen der Kosmetik und plastischen Chirurgie (Klatz und Goldman 2003; Spindler 2014). Im Zuge des wissenschaftlichen Fortschritts sind weitere Anwendungen, insbesondere aus den Bereichen der Gentherapie, Stammzelltherapie sowie prädiagnostiven Medizin hinzugekommen, die Stuckelberger (2008) in ihrer Arbeit über den Forschungsstand der Anti-Aging-Medizin sowie deren Chancen und Risiken thematisiert hat. Darüber hinaus hat in jüngerer Zeit und insbesondere seit der Verleihung des Medizinnobelpreises 2009 für die Erforschung der Telomere und Telomerase auch dieses Thema zunehmend für die Einflussnahme auf Alternsprozesse Bedeutung erlangt. So ist insbesondere die Verkürzung der Telomere mit der Zellalterung und einer Reihe altersassoziierter Erkrankungen in Zusammenhang gebracht worden (Blackburn und Epel 2017). Verschiedene Methoden zur Erhaltung oder Verlängerung der Telomere werden daher als mögliche Anti-Aging-Anwendungen erforscht.

In dieser Arbeit geht es darum, eine umfassende Übersicht über verschiedene Ansätze zur Einflussnahme in Alternsvorgänge zu erstellen und auf dieser Grundlage des wissenschaftli-

chen Forschungsstandes deren Chancen und sich daraus ergebende Risiken herauszuarbeiten. Anschließend wird eine Abwägung der Risiken dieser Anti-Aging-Ansätze gegenüber den Chancen vorgenommen.

## **1.1 Relevanz des Forschungsstandes und der Risikothematik für die ethische Bewertung von Eingriffen in Alternsvorgänge**

Die Bioethik, die eine Erweiterung des Begriffes Medizinethik darstellt, umfasst alle ethischen Fragen, die sich mit „menschlichen Eingriffen“ und „Eingriffsmöglichkeiten in Zeugungs-, Lebens-, und Sterbeprozesse“ beschäftigen (Schöne-Seifert 2005, S. 692). Da die Forschung im Bereich des Anti-Aging und die Anwendung sogenannter Anti-Aging-Maßnahmen das Ziel der Lebensverlängerung und Alternsbeeinflussung anstreben, stellen sie relevante Eingriffsmöglichkeiten in die menschlichen Lebensprozesse dar. Die Auseinandersetzung mit diesen Behandlungsmöglichkeiten sollte daher Gegenstand der ethischen Diskussion sein. Einige dieser Anti-Aging-Maßnahmen wie z. B. Hormontherapien werden bereits von sogenannten Anti-Aging-Mediziner\*innen verschrieben. In den USA sind einige Hormone sogar als Nahrungsergänzungsmittel erhältlich und damit der Öffentlichkeit unkontrolliert zugänglich. Hier stellt die Hormontherapie folglich nicht nur eine Möglichkeit des Eingriffes dar, sondern greift bereits aktiv in den menschlichen Organismus ein.

Für eine medizinethische Auseinandersetzung mit Eingriffen in Alternsvorgänge und deren Wünschbarkeit ist es zunächst von Bedeutung, über den aktuellen Forschungsstand und die aktuellen Behandlungsmöglichkeiten auf diesem Gebiet informiert zu sein. Für die ethische Bewertung möglicher Anti-Aging-Anwendungen ist es zudem von Bedeutung ein möglichst realistisches Bild von den Möglichkeiten der Einflussnahme auf das Altern zu erhalten. Eine mögliche Informationsquelle bilden dabei die Medien, die maßgeblich daran beteiligt sind, das Interesse für Anti-Aging-Produkte in der Öffentlichkeit zu wecken. Häufig sind es auch nicht die Wissenschaftler\*innen selbst, die den Menschen ihre Forschung erklären, vielmehr stellen Journalist\*innen die Vermittler\*innen dieser Information dar. Dabei verfolgen insbesondere Massenmedien in erster Linie den „Sensationsgedanken“ und haben das Ziel bei ihren Leser\*innen eine von zwei Arten von Emotionen auszulösen: Hoffnung oder Furcht (Helmuth 2005). Häufig nehmen sie dabei wenig Bezug auf wissenschaftlich fundierte Forschungsergebnisse oder genaue wissenschaftliche Nachweise. Außer den Medien können jedoch auch andere Informationsquellen wie z. B. die Anbieter\*innen von Anti-Aging-Produkten durch persönliche und wirtschaftliche Interessen beeinflusst sein, so dass die von ihnen versprochenen Wirkungen der Produkte nicht unbedingt die Realität widerspiegeln. Um sich ein umfassendes und realistisches Bild von möglichen Anti-Aging-Interventionen machen und selbst ein Urteil bilden zu können, ist es daher wichtig, wissenschaftlich fundierte Informationen zum aktuellen Forschungsstand zu erhalten. Das ist insbesondere auf dem Anti-Aging-Gebiet von Bedeutung, bei dem die Anbieter\*innen sogenannter Anti-Aging-Mittel häufig auf mutmaßliche wissenschaftliche Referenzen verweisen, während die

Begriffe Anti-Aging und Anti-Aging-Medizin durch diverse fragwürdige Behandlungsmethoden negativ vorbelastet sind, für deren Wirksamkeit und Sicherheit bislang keine ausreichenden wissenschaftlichen Belege erbracht worden sind (Ehni 2014).

Die Ergebnisse der Erforschung von Anti-Aging-Anwendungen liefern zudem wichtige Hinweise auf einen möglichen Nutzen der Anwendungen. Der wissenschaftliche Forschungsstand bildet daher die Grundlage für die Beurteilung der Wirksamkeit der Anwendungen und der Frage, ob mithilfe dieser Methoden die angestrebten Anti-Aging-Ziele erreichbar sind. Eine Bewertung des Einsatzes von Interventionen in Alternsvorgänge unter ethischen Aspekten kann jedoch nicht allein anhand der Wirksamkeit oder des Nutzens dieser Maßnahmen vorgenommen werden. Für die Beurteilung der Wünschbarkeit sind sogenannte Nutzen-Schaden-Abwägungen von Bedeutung.

Medizinische Technologien sollen einzelnen Individuen oder der Gesellschaft als ganzer einen bestimmten Nutzen bringen (Droste et al. 2003). Medizinische Technologien zeigen jedoch nicht nur diejenigen Wirkungen, die beabsichtigt worden sind. Jedes therapeutische, diagnostische oder präventive Verfahren kann zu unerwarteten und unerwünschten Wirkungen führen (Schlich 2006). Neue Technologien können daher Unsicherheiten, Gefahren und Risiken beinhalten. Zum Erreichen eines bestimmten Nutzens einer Technologie müssen sogar gewisse Risiken eingegangen werden, insbesondere wenn dieser Nutzen nicht auf eine andere Art und Weise zu verwirklichen ist (Ove hansson 2004). Um feststellen zu können, ob eine Intervention für den medizinischen Einsatz geeignet, unbedenklich und ethisch vertretbar ist, sollte man sich ihre Wirkungen und Risiken vergegenwärtigen und diese gegeneinander abwägen. Der Forschungsstand bildet damit nicht nur die Grundlage für den Nutzen einer medizinischen Intervention, sondern ebenso für die Risiken und die daraus folgende Abwägung. Auch zur ethischen Beurteilung der von Anti-Aging-Befürworter\*innen häufig erwähnten Steigerung der Lebensqualität, die durch Eingriffe ins Altern und eine Lebensverlängerung erreicht werden soll, ist eine Nutzen-Schaden-Abwägung von Bedeutung. Als Lebensqualität wird das globale Wohlbefinden eines Menschen in seinem Leben bezeichnet (Schöne-Seifert 2005). Um abschätzen zu können, ob bestimmte Anti-Aging-Methoden tatsächlich zum Wohlbefinden eines Menschen beitragen, ist die Kenntnis der Wirkungen und Risiken auch bei diesem Aspekt wichtig.

Nutzen-Schaden-Abwägungen sind zudem von Bedeutung, wenn ein Vergleich zwischen unterschiedlichen Eingriffsmöglichkeiten erfolgen soll (Schöne-Seifert 2005). Auch unter Anti-Aging-Maßnahmen sind nicht alle Methoden gleich zu bewerten. Es gibt beispielweise einen großen Unterschied zwischen der Kalorienrestriktion, bei der eine spezielle Art der Diät durchgeführt wird, um die Kalorienaufnahme zu reduzieren, und der Hormontherapie, bei der man dem Körper zusätzlich Hormone in Form medizinischer, körperfremder Präparate zuführt. Diese beiden Methoden greifen auf unterschiedliche Art und Weise in den menschlichen Organismus ein. Man kann sagen, dass die Hormontherapie invasiver ist als

die Ernährungsumstellung. Die Gentherapie stellt dabei die invasivste Methode dar, da hierbei genetisches Material dem Organismus von außen zugeführt wird und anschließend in die Erbsubstanz eingegliedert wird (Bernardes de Jesus 2012). Um die wirksamste und zugleich nebenwirkungsärmste Methode feststellen zu können, ist es wichtig, die Unterschiede zwischen den einzelnen Techniken zu kennen. Das setzt voraus, dass man sich mit den für die verschiedenen Methoden durchgeführten Studien auseinandersetzt, um daraus mögliche Nutzen und Risiken dieser Methoden ermitteln und abwägen zu können. Zusammenfassend lässt sich daher sagen, dass sowohl der wissenschaftliche Forschungsstand als auch die Risikothematik von großer Relevanz für die ethische Auseinandersetzung mit Eingriffen in Alternsvorgänge sind.

## **1.2 Abgrenzung von Schwerpunkten und Zielsetzung der Dissertation**

Ziel dieser Arbeit ist es, den Forschungsstand verschiedener Ansätze zu Eingriffsmöglichkeiten in Alternsprozesse zu ermitteln und diese Ansätze hinsichtlich ihrer Chancen und Risiken unter ethischen Aspekten zu bewerten. Allerdings stellt Anti-Aging-Forschung ein weites und sich rasch entwickelndes Forschungsfeld dar, das im Rahmen einer solchen Arbeit nicht in vollem Umfang gründlich abgedeckt werden kann, so dass es erforderlich ist, eine Auswahl vorzunehmen. Für die Ermittlung des Forschungsstandes und die ethische Bewertung sind hier ausschließlich Eingriffsmöglichkeiten der beiden Gebiete Hormontherapie und Telomeren- bzw. Telomeraseforschung von Bedeutung. Mehrere Gründe sprechen für diese Schwerpunktsetzung:

Zum einen handelt es sich hierbei um Methoden, die in die inneren Alternsprozesse des Körpers eingreifen. Während Verfahren, die sich in erster Linie mit den äußeren Alterungserscheinungen befassen, wie z. B. Verfahren der Kosmetik und Schönheitschirurgie, hauptsächlich nach Möglichkeiten der Einflussnahme auf das äußere Erscheinungsbild wie die Hautalterung suchen, verfolgen diese inneren Anti-Aging-Maßnahmen das Ziel der eigentlichen Lebensverlängerung und Verlangsamung der Alterung des gesamten Organismus. Sie entfalten ihre Wirkung auf den Organismus von innen heraus. Bei der Hormontherapie erfolgt dies über die Einnahme bestimmter Hormonpräparate oder die Vorstufen bestimmter Hormone. Hormone übernehmen wichtige Funktionen bei der Steuerung zahlreicher Stoffwechsel- sowie Entwicklungsvorgänge im Organismus und wirken sich auf verschiedene Organe aus (Linnemann und Kühl 2003). Die Wirkungen der Ansätze aus der Telomeren- und Telomeraseforschung auf den Organismus sind sogar noch tiefgreifender, da die Telomere in den Zellkernen an der DNA (Desoxyribonucleinsäure) lokalisiert sind und Eingriffsmöglichkeiten in diesem Gebiet damit an der Grundsubstanz des gesamten Organismus ansetzen. Ansätze zur Beeinflussung von Alterungsvorgängen aus diesen beiden Bereichen greifen somit auf grundlegenden molekularen und zellulären Ebenen in den Organismus ein (Schweda und Weiß 2012).

Des Weiteren konzentrieren sich die Ansätze beider Forschungsbereiche nicht nur auf ein bestimmtes Ziel, sondern verfolgen mehrere unterschiedliche Anti-Aging-Ziele. In Studien zur Hormontherapie und Telomerenforschung werden mögliche Wirkungen von Interventionen auf Langlebigkeit und Verlängerung der Lebensspanne, des Weiteren eine Verbesserung der Lebensqualität im hohen Alter sowie ebenso eine mögliche Verhinderung altersbedingter Erkrankungen untersucht. Von beiden Forschungsgebieten wird somit ein breites Spektrum an möglichen Anti-Aging-Zielen abgedeckt.

Darüber hinaus wird mit beiden Forschungsbereichen eine große Zeitspanne der Erforschung von Anti-Aging-Maßnahmen abgedeckt. Die Telomeren- und Telomeraseforschung stellt dabei einen jüngeren Ansatz dar, bei dem mögliche Interventionen in Alternsvorgänge auf zellulärer und genetischer Ebene erforscht werden. Im Vergleich dazu ist die Hormontherapie zur Beeinflussung des Alterns ein älterer Ansatz, der bereits im 19. und Anfang des 20. Jahrhunderts verfolgt wurde. Damals wurden insbesondere chirurgische Verfahren erforscht, während in jüngerer Zeit hauptsächlich ein pharmakologischer Ansatz über die Verabreichung von Hormonpräparaten verfolgt wurde. Beide Bereiche sind daher gute Beispiele für das heterogene Anti-Aging-Feld mit sehr unterschiedlichen Methoden und Ansätzen sowie auch für die Geschichte und Entwicklung des Anti-Aging-Feldes über die Zeit.

Insbesondere die Erforschung der Telomere und Telomerase stellt nicht nur historisch gesehen ein jüngeres, sondern ebenso ein aktuelles Thema der medizinischen Forschung dar. In zahlreichen Studien wurde nicht nur nach Möglichkeiten gesucht, den Alterungsprozess im Sinne von Anti-Aging zu beeinflussen. Es wurde auch daran geforscht, mithilfe der Telomere wirksame Behandlungsmöglichkeiten für Krebserkrankungen zu finden. Seit der Verleihung des Medizinnobelpreises für die Erforschung der Telomere hat diese Thematik auch in der Öffentlichkeit Bekanntheit erlangt. Neue Erkenntnisse zum Altern auf diesem Gebiet wurden von Blackburn und Epel (2017) in ihrem Buch „Die Entschlüsselung des Alterns. Der Telomer Effekt“ veröffentlicht. Die aus diesem Bereich erforschten Anti-Aging-Ansätze verfolgen dabei nicht nur verschiedene Ziele, sondern umfassen auch sehr unterschiedliche Arten von Interventionen. So sind sowohl verschiedene Lebensstilgewohnheiten als auch pharmakologische Eingriffsmöglichkeiten sowie auch gentherapeutische Interventionen als mögliche Anti-Aging-Anwendungen untersucht worden. Es wird somit ein großes Spektrum an Anti-Aging-Anwendungen abgedeckt, das je nach Art der Intervention auch sehr unterschiedliche ethische Fragen aufwirft.

Für die Wahl der Hormontherapie als zweites Schwerpunktthema in dieser Arbeit war es von Bedeutung, dass dieser Ansatz bereits eine sehr lange Zeit in alternsbeeinflussenden Bestrebungen verfolgt wurde. Die Hormone zählen dabei nicht nur zu den ursprünglichen Anwendungen in der von Klatz und Goldman neu definierten Anti-Aging-Medizin, sondern waren auch vor den 1990er Jahren über viele Jahrzehnte Gegenstand medizinischer Forschung und wurden bereits im 19. und Anfang des 20. Jahrhunderts für Verjüngungspraktiken angewendet. In dieser langen Zeit wurden zahlreiche Erfahrungen und Erkenntnisse gewonnen, die

insbesondere für den Umgang mit neueren Anti-Aging-Verfahren wie den Ansätzen der Telomerenforschung relevant sein können.

Ein weiterer wichtiger Aspekt für die Auswahl der Hormontherapie ist deren Bezug zur Medizin. Anders als andere ursprüngliche Anti-Aging-Methoden wie z. B. Empfehlungen zu Lebensgewohnheiten oder Diäten, werden hier Präparate eingenommen, die ursprünglich für die Behandlung von krankhaften Zuständen und durch einen Hormonmangel verursachten Beschwerden verwendet wurden. Die Verwendung von Hormonen zu Anti-Aging-Zwecken ist somit ein off-label-use. Die Idee, Hormone älteren Menschen zu verabreichen, gründete zudem häufig auf Beobachtungen, dass bestimmte Hormonkonzentrationen im höheren Alter im Körper abnehmen und diese Abnahme mit Beschwerden einhergeht, die auch bei krankheitsbedingten Hormonmangelzuständen auftreten, bei denen die Hormonsubstitution eine Linderung verschafft. Der Bezug zur Medizin wird bei diesem Gebiet daher besonders deutlich. In der ethischen Auseinandersetzung mit Anti-Aging wird häufig Bezug auf die traditionellen Ziele der Medizin genommen, zudem wird hier häufig mit den medizinethischen Prinzipien des Wohlergehens und der Schadensvermeidung argumentiert, die sich auf medizinische Forschung und Praxis beziehen. Durch ihren medizinischen Bezug lässt sich die Hormontherapie daher gut als konkretes Beispiel in der medizinethischen Bewertung des Anti-Agings verwenden.

Im Hinblick auf die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit ist es zunächst einmal für den Forschungsstand wichtig herauszuarbeiten, welche Verfahren zur Beeinflussung von Alternsvorgängen aus den Bereichen der Hormontherapie und Telomerenbiologie erforscht wurden und welche Produkte bereits auf dem Markt angeboten werden. Für die Bearbeitung der Chancen und Risiken der Anti-Aging-Ansätze stellt sich zudem bezogen auf den Forschungsstand die Frage, welche tatsächlichen Wirkungen und Nutzen dieser Verfahren in wissenschaftlichen Studien nachgewiesen werden konnten und ob diese Ergebnisse mit den Wirkungen, die den auf dem Markt angebotenen Produkten zugesprochen werden, übereinstimmen. Des Weiteren ist es von Bedeutung, welche Risiken im Zusammenhang mit diesen Verfahren angesprochen werden und welche Risiken und Nebenwirkungen in Studien nachgewiesen werden konnten. Da es darum geht, diese Anti-Aging-Ansätze hinsichtlich ihrer Chancen und Risiken unter Beachtung ethischer Aspekte zu bewerten, sollte zudem erörtert werden, ob sich die Risiken der hier untersuchten Verfahren gegenüber dem Nutzen abwägen lassen und ob es ethisch vertretbar bzw. wünschenswert ist, diese Risiken für den ermittelten Nutzen einzugehen. Diese Fragen dienen als Leitstruktur für die Bearbeitung der Anti-Aging-Thematik in dieser Arbeit.

### **1.3 Der Begriff des Alter(n)s und seine Bedeutungen**

Für die Auseinandersetzung mit Möglichkeiten der Einflussnahme in Alternsvorgänge ist es von Bedeutung, sich zunächst einmal mit dem Altern selbst zu beschäftigen. Dazu gehört auch die Unterscheidung der Begriffe „Alter“ und „Altern“. Während der Begriff „Altern“



einen Prozess bzw. Vorgang beschreibt, der mit einer Reihe von Veränderungen über eine bestimmte Zeitspanne einhergeht, wird mit dem Begriff „Alter“ hauptsächlich ein Lebensabschnitt bezeichnet, in dem sich eine bestimmte Person oder eine Gruppe befinden (Tesch-Römer und Wurm 2009).

Die gesamte Lebensspanne lässt sich bei Menschen in unterschiedliche Lebensabschnitte und Entwicklungsstufen unterteilen, die häufig einem bestimmten Lebensalter zugeordnet werden. Nach einer geläufigen Einteilung in der Medizin bezeichnet man z. B. den Lebensabschnitt vom 26. bis zum 50. Lebensjahr als die sogenannte Leistungsphase, vom 51. bis 65. Lebensalter spricht man von der Rückbildungsphase und darüber hinaus vom Alter oder Senium (Pschyrembel 2004). Das Alter stellt einen eigenständigen Lebensabschnitt und zugleich die letzte Phase im Verlauf des menschlichen Lebens dar. In Anbetracht der steigenden Lebenserwartung von Menschen hat sich die Phase des Alters in den letzten Jahrzehnten zunehmend verlängert und erstreckt sich heutzutage nicht selten über mehrere Jahrzehnte (Tesch-Römer und Wurm 2009). Des Weiteren wurde im Hinblick auf die Gesundheit älterer Menschen beobachtet, dass die Wahrscheinlichkeit für gesundheitliche Beeinträchtigungen und insbesondere das Risiko für Multimorbidität und Pflegebedürftigkeit zwischen dem 80. und 85. Lebensjahr einen gravierenden Anstieg aufweist. Vor diesem Hintergrund wird das Alter heutzutage noch weiter unterteilt in die sogenannten „jungen Alten“ im Alter zwischen 65 und 85 Jahren und die „alten Alten“ über dem 85. Lebensjahr (Tesch-Römer und Wurm 2009).

Darüber hinaus wird das chronologische Lebensalter, welches sich nach dem Geburtsdatum richtet und die Anzahl an Lebensjahren einer Person zu einem bestimmten Zeitpunkt angibt, von dem biologischen Lebensalter, das von dem körperlichen und geistigen Zustand einer Person zu einem bestimmten Zeitpunkt abhängig ist, unterschieden (Pschyrembel 2004). Chronologisches und biologisches Lebensalter sind dabei häufig nicht deckungsgleich. Zahlreiche genetische und umweltbedingte Einflüsse (z. B. Schadstoffbelastung), Ernährung und Lebensweise (sozioökonomische Faktoren), aber auch psychische Faktoren wie Emotionen oder die Art der Problembewältigung tragen dazu bei (Pschyrembel 2004).

Der Begriff „Altern“ beschreibt dagegen in erster Linie einen Prozess oder Vorgang, bei dem die Zeit einen wesentlichen Einflussfaktor darstellt. Das Altern ist durch Veränderungen bzw. einen Wandel gekennzeichnet (Tesch-Römer und Wurm 2009). Es bezieht sich dabei hauptsächlich auf lebende Organismen. Sie stellen offene und dynamische Systeme dar, in denen sich Zellabbau und Zellaufbau, sowie Schädigungs- und Reparaturmechanismen von Zellen und DNA in einem ständigen Fluss befinden (Prinzinger 2005). Beim Menschen geht der Alterungsprozess mit zahlreichen körperlichen und geistigen Veränderungen einher. Zu diesen Alterungserscheinungen werden in der Medizin häufig kardiovaskuläre Veränderungen, die durch einen Elastizitätsverlust der Arterien und Gefäßablagerungen (Arteriosklerose) zu einem erhöhten Blutdruck führen, gezählt. Des Weiteren gehören hierzu eine Ver-

minderung der Knochendichte mit einer erhöhten Anfälligkeit für Knochenbrüche, eine Verminderung der Kraft und Flexibilität von Muskeln und Sehnen, eine Verminderung der Zahl an Nervenzellen im Gehirn sowie Verschlechterung der Gedächtnisleistung und Verlangsamung der Reflexe als neurologische Veränderungen. Weitere Veränderungen sind Altersschwerhörigkeit durch degenerative Veränderungen der Haarzellen, Altersweitsichtigkeit durch Elastizitätsverlust der Linse und Lichtempfindlichkeit der Augen, Veränderungen von Schlafdauer und Schlafqualität, Verlangsamung des Metabolismus und des Kalorienverbrauchs, Zeichen der Hautalterung, Veränderungen im Urogenitaltrakt wie z. B. Inkontinenz und Veränderungen der Sexualität (Dziechciaż und Filip 2014; Pschyrembel 2004).

Laut medizinischem Wörterbuch beginnt das Altern zwischen dem 50. und 65. Lebensjahr (Pschyrembel 2004) entsprechend der oben genannten Rückbildungsphase und ist ein „degenerativer biologischer Prozess, der mit zunehmendem Lebensalter zu psychischen und physischen Abnutzungserscheinungen führt“ (Pschyrembel 2004, S.52). Bei dieser medizinischen Definition des Alterns werden insbesondere die allmählichen Einschränkungen und der fortschreitende Verlust bestimmter Körperfunktionen und Strukturen hervorgehoben, die in diesem Alter besonders stark in Erscheinung treten. Dabei lassen sich bestimmte Veränderungen im Körper eines Menschen, die durch einen Verlust von Funktion und Struktur gekennzeichnet sind, bereits im früheren Lebensalter nachweisen (Tesch-Römer und Wurm 2009). Ein Beispiel für einen frühen Untergang oder Verlust stellen die weiblichen Keimzellen dar. Bereits beim ungeborenen Kind entstehen in der Fetalperiode einige Millionen Eizellen. Durch Zelluntergang nimmt ihre Zahl deutlich ab, so dass bei Geburt noch ca. 1 – 2 Mio. in beiden Eierstöcken (Lüllmann-Rauch 2003) und bei Erreichen der Geschlechtsreife ca. 200000 – 400000 Zellen pro Eierstock vorhanden sind, von denen nur ca. 400 – 500 den Eisprung erreichen (Lippert 2003). Ein weiteres Beispiel für diese frühen Veränderungen ist der Thymus. Bereits nach der Pubertät kommt es durch Zelluntergang zur Rückbildung des Thymusgewebes und einer zunehmenden Verfettung dieses Organs (Lippert 2003). Diese Beispiele deuten darauf hin, dass sich Alterungserscheinungen in den verschiedenen Organen zu unterschiedlichen Zeiten äußern und das Altern prinzipiell einen lebenslangen Prozess von Veränderungen umfasst. Doch nicht nur auf der medizinischen Ebene variiert je nach Sichtweise die Bedeutung und der Beginn des Alterns. Auch aus individueller und gesellschaftlicher Perspektive heraus kann es unterschiedliche Vorstellungen davon geben, welche Bedeutung das Altern hat und zu welchem Zeitpunkt es beginnt. Ein genauer Zeitpunkt für den Beginn des Alterns und den Lebensabschnitt Alter lässt sich daher eigentlich nicht genau festlegen. In der Gerontologie wird dennoch der Zeitpunkt der Altersphase häufig bei einem chronologischen Alter von 60 bis 65 Jahren angesetzt (Tesch-Römer und Wurm 2009).

Verschiedene wissenschaftliche Disziplinen und Bereiche wie die der Biologie, Medizin, Psychologie oder Soziologie vertreten jeweils unterschiedliche Bedeutungen und Ansätze des Alterns. Darüber hinaus lassen sich verschiedene Ebenen unterscheiden, auf denen das Altern erfolgen kann. Wie bereits beschrieben wird in der Biologie und Medizin in erster Linie

eine verlustbetonte Definition des Alterns vertreten. Das Altern stellt hierbei einen fortschreitenden Abbauprozess dar und wird mit einer abnehmenden Anpassungsfähigkeit gegenüber Stress und einer erhöhten Anfälligkeit für Erkrankungen in Zusammenhang gebracht (Tesch-Römer und Wurm 2009). Neben einem Funktionsverlust auf der Ebene von Zellen, Geweben und Organen wird das Altern zugleich auch mit einer fortschreitenden Anhäufung schädlicher Veränderungen im Organismus assoziiert, die zu einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko führen (Tosato et al. 2007). Ein höheres Alter wird in der Medizin daher als relevanter Risikofaktor für eine Reihe von Erkrankungen angesehen. Das Altern ist bei diesem biologischen Ansatz durch Begriffe wie Verlust und Schaden charakterisiert, womit eine eher einseitige, negative Sicht auf das Altern zum Ausdruck kommt.

Andere Disziplinen wie die Psychologie vertreten hingegen eine mehrdimensionale Bedeutung des Alterns. So ist aus Perspektive der Entwicklungspsychologie das Altern nicht allein durch einen Verlust, sondern ebenso durch einen Zugewinn, beispielsweise an Erfahrungen, charakterisiert und wird eher mit positiven Begriffen in Zusammenhang gebracht, die das Altern als einen fortschreitenden Entwicklungsprozess bezeichnen (Stuckelberger 2008; Tesch-Römer und Wurm 2009). Dieser mehrdimensionale Ansatz kommt auch bei Neitzke (2001) in seinem sogenannten Sanduhren-Modell vom Altern zum Ausdruck. Die obere Kammer der Sanduhr steht hierbei für verbliebene Lebenszeit, sowie die körperlichen und geistigen Fähigkeiten eines Menschen. Diese nehmen im Laufe der Zeit ab und die obere Kammer leert sich. Entsprechend dem Sand in einer Sanduhr, der von der oberen Kammer in die untere rieselt. Die untere Kammer steht in diesem Modell für die Biografie, Erfahrungen und Erlebnisse eines Menschen. Diese nehmen im Laufe der Zeit zu (Neitzke 2001). Nach diesem Modell verkörpert der Alterungsprozess einerseits einen Verlust an Körperfunktionen und verbleibender Lebenszeit, gleichzeitig aber auch einen Zugewinn an Lebenserfahrung und Biografie eines Menschen. Hierbei werden sowohl positive als auch negative Aspekte des Alterns zusammengeführt.

Ein anderes Modell geht davon aus, dass für die Bedeutung und Wahrnehmung des Alterungsprozesses drei unterschiedliche Perspektiven, die subjektive, objektive und soziale Perspektive, entscheidend sind (Neitzke 2001). Die subjektive Sichtweise geht dabei von den älteren Menschen selbst aus und umfasst die eigene Lebensgeschichte, Lebenserfahrungen und Lebenseinstellungen. Die objektive Perspektive geht von den Wissenschaften wie der Medizin aus und verkörpert das sogenannte Defektmodell des Alters. Der Alterungsprozess ist nach diesem Modell durch einen Verlust an Vitalität, Leistungsfähigkeit, sowie Gesundheit und durch eine geringe verbleibende Lebenserwartung gekennzeichnet (Neitzke 2001). Die soziale Perspektive geht von der Gesellschaft aus und sieht als wichtiges Kennzeichen des Alters den Renteneintritt mit dem Ausscheiden aus dem Arbeitsprozess an. Als weiteres Kennzeichen wird der Verlust sozialer Rollen angesehen. Bei diesen drei Perspektiven ist es von Bedeutung, dass nicht jede Sichtweise ausschließlich für sich allein betrachtet wird. Alle drei Perspektiven beeinflussen sich gegenseitig und gestalten zusammen die Wahrnehmung

des Alterungsprozesses. Denn ein älterer Mensch nimmt sein Alter nicht nur aus der subjektiven Sicht wahr, also durch seine gesammelten Erfahrungen und erlebten Ereignisse. Seine individuelle Wahrnehmung wird ebenso durch die objektive und soziale Perspektive beeinflusst (Neitzke 2001).

Von Bedeutung ist ebenso, dass sich die Vorstellungen vom Altern, sogenannte Altersbilder (Wurm et al. 2013), auch innerhalb einer Ebene stark voneinander unterscheiden können und sich im Laufe der Zeit zudem verändern können. So können viele verschiedene Ansichten vom Altern sowohl auf gesellschaftlicher als auch individueller Ebene zeitgleich nebeneinander vorhanden sein. Befragungen in der Bevölkerung haben ergeben, dass heutzutage kein streng eindimensionales Altersbild vorherrscht, sondern eine Vielzahl an unterschiedlichen Vorstellungen vom Alter, Altern und älteren Menschen vorhanden sind (IfD Allensbach 2012). In Gesellschaft und Politik wird dabei häufig das Bild von aktiven, gesunden und engagierten älteren Menschen als Ideal angestrebt. Dieses Ideal könnte für die Individuen eine Steigerung der Lebensqualität bedeuten und für die Gesellschaft eine erhöhte Erwerbstätigkeit von älteren Menschen, sowie eine Verminderung der Kosten für das Gesundheitssystem mit sich bringen (Wurm et al. 2013). Obwohl dieses Altersbild im Vordergrund steht, finden sich jedoch auch negative Vorstellungen, die das Altern eher mit gesundheitlichen Beeinträchtigungen und einer finanziellen Bedürftigkeit assoziieren (IfD Allensbach 2012). Auffällig ist hierbei, dass insbesondere das Bild älterer Menschen zwischen dem 60. und 75. Lebensjahr deutlich positiver wahrgenommen wird und ältere Menschen in diesem Alter als aktiv, engagiert sowie körperlich und geistig fit betrachtet werden, während das Bild der über 75jährigen deutlich negativer ausfällt und hier eher das Altern mit gesundheitlichen Beeinträchtigungen assoziiert wird (IfD Allensbach 2012). Altersbilder können über die Zeit zudem einem Wandel unterliegen. Insbesondere seit Mitte der 1990er Jahre sind die individuellen und gesellschaftlichen Vorstellungen vom Alter(n) deutlich positiver geworden als in den Jahrzehnten zuvor (Wurm et al. 2013).

Bei der Bedeutung des Alterns sollten auch kulturelle Unterschiede Beachtung finden. In modernen Gesellschaften wie Europa oder den USA wird das Wissen, insbesondere um technische Innovationen, in erster Linie jungen Menschen zugeschrieben. Die älteren Menschen haben hier einen niedrigeren gesellschaftlichen Status, insbesondere in technischen Bereichen. In traditionellen, weniger fortschrittlichen Gesellschaften hingegen, wird das Wissen als ein durch langjährige Lebenserfahrung gesammeltes Gut angesehen und somit in erster Linie den älteren Menschen zugeschrieben (Helman 2005). Die Älteren werden hier als ein wichtiger und unverzichtbarer Bestandteil der Gesellschaft angesehen und erhalten einen hohen sozialen Status. Bei dieser kulturell ausgerichteten Betrachtung des Alterns wird deutlich, dass der Alterungsprozess in verschiedenen Gesellschaften und Kulturen unterschiedliche Bedeutungen einnehmen kann.

## 1.4 Biologische Theorien des Alterns

Bei der Auseinandersetzung mit Eingriffsmöglichkeiten in Alternsvorgänge ist für die Darstellung des Forschungsstandes in dieser Dissertation zunächst insbesondere die biologische Ebene des Alterns von Bedeutung. Anti-Aging-Verfahren gehen häufig auf biologische Alternstheorien zurück, die mögliche Ursachen und Mechanismen des Alterns beschreiben, und mögliche Eingriffe ins Altern setzen an diesen Mechanismen an. Der folgende Abschnitt befasst sich daher in erster Linie mit den biologischen Alternsprozessen. Die sogenannte subjektive oder individuelle und die soziale bzw. gesellschaftliche Ebene des Alterns spielen insbesondere bei der Auseinandersetzung mit den Folgen der Anti-Aging-Verfahren und deren Bewertung eine Rolle.

Es gibt zahlreiche Theorien, die versuchen die biologischen Vorgänge beim Altern auf zellulärer und molekularer Ebene zu erklären und Ursachen für das Altern zu finden. Dabei werden eine Vielzahl unterschiedlicher Veränderungen und Vorgänge in Zusammenhang mit dem Altern gesehen (Lipsky und King 2015; Jin 2010). Diese Veränderungen und Vorgänge können auf verschiedenen Ebenen im Organismus erfolgen, so dass zwischen molekularen und zellulären Mechanismen sowie Vorgängen auf der Ebene von Geweben, Organen oder gesamten Organismen unterschieden wird (Schneider 1992). Die verschiedenen Mechanismen werden häufig zwei Gruppen von Alternstheorien zugeordnet. Die eine Gruppe umfasst Theorien, die das Altern als einen genetisch kontrollierten und programmierten Prozess ansehen. Man spricht hier von programmierten oder genetischen Theorien (Marshall 2006; Schneider 1992; Jin 2010). Die zweite Gruppe beinhaltet Theorien, die davon ausgehen, dass sich zufällige Ereignisse mit schädigender Wirkung auf den Organismus im Laufe des Lebens ansammeln (akkumulieren) und dadurch den Alterungsprozess verursachen. Diese Ereignisse umfassen sowohl äußere umweltbedingte als auch innere, körperliche Faktoren. Man bezeichnet sie als stochastische Theorien (Marshall 2006; Schneider 1992; Jin 2010).

Obwohl sich die meisten der bestehenden Theorien auf jeweils einen spezifischen Alternsmechanismus bzw. eine Ursache beziehen, geht man heutzutage von einem multifaktoriellen Prozess aus, bei dem viele verschiedene Mechanismen und Faktoren zusammenwirken (Tosato et al. 2007). Dabei sollten die stochastischen Theorien nicht völlig losgelöst von den genetischen Theorien betrachtet werden, da das Altern sowohl von stochastischen als auch genetischen Faktoren beeinflusst wird (Schneider 1992). Von Bedeutung sind sowohl genetische Einflüsse als auch Umwelt- und Lebensstilfaktoren und insbesondere die Interaktion zwischen diesen Komponenten (Blackburn und Epel 2017). Im Folgenden werden einige häufig genannte Theorien des Alterns beschrieben, da sie die Grundlage für viele der sogenannten Anti-Aging-Anwendungen bilden. Die verschiedenen Methoden zur Einflussnahme in Alternsprozesse gehen häufig auf diese Alternstheorien zurück bzw. wurden aus diesen entwickelt.

### 1.4.1 Genetische Theorien

Genetische Theorien gehen davon aus, dass es sich beim Altern um einen genetisch programmierten Prozess handelt. Es wird angenommen, dass biologische Organismen eine spezifische genetisch festgelegte physiologische Lebensspanne aufweisen (Prinzinger 2005). Man geht davon aus, dass die Alternsprozesse dabei entsprechend einer inneren biologischen Uhr programmiert ablaufen und dass in Abwesenheit von äußeren Faktoren wie Umweltbedingungen, Krankheiten oder Unfällen diese Uhr die Lebensspanne und den Todeszeitpunkt als die letzte Stufe in einem festgelegten Programm bestimmt (Prinzinger 2005).

Hier setzt ebenfalls die endokrinologische Theorie des Alterns an. Sie besagt, dass die biologische Uhr mithilfe von Hormonen die Geschwindigkeit des Alterns regelt (Jin 2010). Ein Beispiel für einen solchen Hormonzyklus, der entsprechend einer biologischen Uhr altersassoziiert abläuft, ist der weibliche Menstruationszyklus, der in der Pubertät beginnt und mit der Menopause endet (Pschyrembel 2004; Emminger und Kia 2010). Die Postmenopause ist durch das Absinken der weiblichen Geschlechtshormone (Östrogene) gekennzeichnet und wird mit bestimmten altersassoziierten Veränderungen in Zusammenhang gebracht (Horstman et al. 2012). Auch andere Hormone unterliegen nach dieser Theorie der sogenannten Alterungsuhr wie z. B. DHEA, dessen Konzentration ebenfalls mit dem Alter abnimmt, und spielen daher eine wichtige Rolle in der Anti-Aging-Medizin (Stuckelberger 2008; Tosato et al. 2007).

Die altersabhängig abnehmende Funktion des Immunsystems wird ebenfalls als ein Aspekt des programmierten Alterns angesehen. Der Rückgang der Immunfunktion beginnt bereits nach der Pubertät und macht sich insbesondere im hohen Alter durch eine höhere Anfälligkeit gegenüber Erkrankungen bemerkbar (Jin 2010). Die Autoimmun-Theorie des Alterns geht dabei nicht nur von einer schwindenden Immunfunktion aus, sondern von einem dysfunktionalen Immunsystem, das die Fähigkeit der Unterscheidung zwischen körpereigenem und körperfremdem Gewebe verliert und sich daher auch gegen körpereigene Strukturen wendet (Diggs 2008). Eine gestörte Immunfunktion wurde mit einer höheren Anfälligkeit für Entzündungen sowie altersassoziierten Erkrankungen wie Herz-Kreislauf-erkrankungen, Krebserkrankungen und der Alzheimer-Demenz in Zusammenhang gebracht (Jin 2010).

Darüber hinaus wird angenommen, dass sich die biologische Uhr bereits auf zellulärer Ebene auf den Organismus auswirkt (Prinzinger 2005). Die zelluläre Theorie vom Altern geht von einer begrenzten Teilungsfähigkeit der Zellen aus. Nach einer maximalen Anzahl an Teilungen gehen die meisten somatischen Zellen in einen Zustand der Seneszenz über, in dem keine Zellteilung, Proliferation oder DNA-Synthese mehr stattfindet (Marshall 2006; Tosato et al. 2007). Man bezeichnet diese begrenzte maximale Zellteilungsrate als „Hayflick limit“ (Prinzinger 2005). Leonard Hayflick forschte in den 1960er Jahren an menschlichen Bindegewebszellen und fand heraus, dass diese Zellen sich nicht unendlich teilen können, sondern eine maximale Zellteilungsrate haben, wobei die Zellen aus fetalem Gewebe wesentlich mehr Teilungen aufwiesen als Zellen aus dem Gewebe älterer Menschen (Hayflick und Moorhead

1961). Diese begrenzte Zellteilungsrate wird mit einer begrenzten Lebenszeit von Zellen in Zusammenhang gebracht.

Einen neueren Aspekt, den Alterungsprozess auf zellulärer und molekulargenetischer Ebene zu erklären, stellen die Telomere dar. Diese Chromosomenendstücke bestehen aus DNA-Strukturen, die sich mit jeder Zellteilung verkürzen (Zylka-Mehnhorn 2009). Diese Telomer-Verkürzung wird mit der begrenzten Zellteilungsrate und dem „Hayflick limit“ in Verbindung gebracht, da die Zellen, die eine gewisse Anzahl an Teilungen durchlaufen haben, kritisch kurze Telomere aufweisen, dadurch nicht mehr teilungsfähig sind und in den Zustand der Seneszenz übergehen (Zylka-Mehnhorn 2009; Boccardi und Herbig 2012).

Darüber hinaus wird angenommen, dass spezifische Gene, die an- und ausgeschaltet werden können, am Alterungsprozess beteiligt sind (Jin 2010). Bei Studien mit Hefen, Nematoden und Mäusen konnten einige Gene identifiziert werden, die am Alterungsprozess dieser Tiere beteiligt sein könnten (Marshall 2006).

#### 1.4.2 Stochastische Theorien

Zu den stochastischen Theorien zählt die *Wear-and-Tear*-Theorie (engl. Abnutzung; Verschleiß). Sie geht davon aus, dass der menschliche Organismus zahlreichen Abnutzungserscheinungen ausgesetzt ist und zugleich Reparaturmechanismen aufweist. Es besteht ein Gleichgewicht aus Abnutzung, Zelltod, Zellerneuerung und Zellreparatur. Mit zunehmendem Alter akkumulieren jedoch immer mehr Abnutzungserscheinungen (Jin 2010).

Varianten dieser *Wear-and-Tear*-Theorie sind die *somatic mutation theory of aging* (Theorie von den somatischen Mutationen) und die *error accumulation theory of aging* (Theorie von der Anhäufung von Fehlern) oder auch *error catastrophe theory* (Schneider 1992). Die Somatische Mutationstheorie geht auf die Überlegung zurück, dass es mit der Zeit in der DNA von Körperzellen (somatischen Zellen) zu Mutationen kommt. Durch diese Mutationen entstehen veränderte Proteine, die in einem kürzeren Zellüberleben resultieren können (Schneider 1992). Die *error catastrophe theory* geht davon aus, dass auch ohne somatische Mutationen auf dem Weg von der DNA bis zur Entstehung der Proteine kleine Fehler entstehen, die sich akkumulieren. Durch diese Fehler kann es zur Bildung fehlerhafter Enzyme kommen, die zu einer Beeinträchtigung der Zellfunktionen und zum Zelltod führen können (Schneider 1992).

Die *Cross-Linking*-Theorie geht davon aus, dass Alterung als Folge einer Vernetzung zwischen zellulären Proteinen erfolgt. Die Ansammlung der vernetzten Proteine kann dabei Zellen und Gewebe schädigen und das Altern begünstigen (Jin 2010; Marshall 2006). Beispiel für ein solches Protein ist das Kollagen, das in Knochen, Sehnen und der Haut vorkommt. Kollagen-Vernetzungen akkumulieren in der Haut und führen zu einer Verminderung der Hautelastizität, was die Entstehung von Hautfalten begünstigt (Schneider 1992).

Häufig genannt wird ebenfalls die Theorie von den freien Radikalen. Es handelt sich hierbei um Nebenprodukte des Stoffwechsels, die sehr reaktiv sind. Sie reagieren mit Zellbestandteilen wie Proteinen, Nucleinsäuren, zu denen auch die DNA gehört sowie Lipiden und führen zu irreversiblen Schäden dieser Strukturen. Eine Ansammlung dieser Schäden resultiert wiederum in Funktionseinschränkungen und Alterung von Zellen und Geweben (Jin 2010; Tosato et al. 2007). Freie Radikale schädigen dabei nicht nur die DNA in den Zellkernen der Zellen, sondern in einem hohen Ausmaß auch die DNA der Mitochondrien. Daher wurde die Theorie von den freien Radikalen, die bereits in den fünfziger Jahren konzipiert worden war, in den siebziger Jahren überarbeitet. Man ging davon aus, dass das Altern ebenfalls durch die Rate an Schäden in den Mitochondrien durch freie Radikale wesentlich beeinflusst wird (Tosato et al. 2007). Der Körper kann dabei sogenannte Antioxidantien herstellen, die ihn vor den freien Radikalen schützen. Die Fähigkeit zur Bildung dieser Antioxidantien wird mit der Lebensspanne vieler Säugetiere in Zusammenhang gebracht (Tosato et al. 2007; Schneider 1992). Die altersassoziierte Zunahme an oxidativem Stress, der das Altern begünstigt, wird dabei als die Folge eines zunehmenden Ungleichgewichts zwischen der Entstehung freier Radikale und der Bildung von Antioxidantien angesehen (Tosato et al. 2007).

Die metabolische Theorie besagt, dass Organismen mit höheren Stoffwechselraten eine kürzere Lebensspanne haben (Schneider 1992; Jin 2010). Ein Beispiel hierfür sind Mäuse. Hier setzt die Idee von der Kalorienrestriktion an.

Im Mittelpunkt der stochastischen Theorien stehen häufig Schäden der DNA in den Zellkernen und Mitochondrien, die beispielsweise durch freie Radikale verursacht werden können, sowie auch Schäden durch Proteine mit Fehlfunktionen. Daneben kommt es im Laufe der Zeit zu einer Anhäufung von Mutationen in der DNA von Zellkernen und Mitochondrien, während zugleich die körpereigenen Reparaturmechanismen an Effektivität verlieren (Tosato et al. 2007; Jin 2010). Diese Vorgänge führen zu funktionsgestörten Zellen, die daraufhin in den Zustand der Seneszenz oder in die Apoptose (programmierten Zelltod) übergehen. Hierbei wird die bereits beschriebene Verbindung zwischen den stochastischen und genetischen Theorien deutlich. Auch bei der Theorie von den Telomeren, die häufig bei den genetischen Alternstheorien genannt wird, ist ebenso ein stochastischer Ansatz zu berücksichtigen. Neuere Studien haben gezeigt, dass die Lebensspanne nicht in erster Linie von der Telomerenlänge abhängt, sondern von der Geschwindigkeit, mit der sich die Telomere verkürzen. Die Telomerenverkürzung ist dabei nicht allein durch ein genetisches Programm festgelegt, sondern ebenso von vielen Faktoren wie der Umwelt und Lebensweise abhängig (Bär und Blasco 2016; Blackburn und Epel 2017). Darüber hinaus wird die Anhäufung von Zellen mit sehr kurzen Telomere mit dem Altern in Zusammenhang gebracht. Bei einer großen Anzahl an seneszenten Zellen beginnen die Gewebe des Körpers zu altern (Blackburn und Epel 2017). So lässt sich am Beispiel der Telomere gut verdeutlichen, dass das Altern durch Wechselwirkungen verschiedener Faktoren wie Gene, Umwelt oder individuellen Lebensgewohnheiten beeinflusst wird.



## 1.5 Historischer Kontext zur Anti-Aging-Forschung

Während der Anti-Aging-Begriff hauptsächlich seit den 1990er Jahren breite Verwendung in Literatur, Forschung und Medien fand, gründet die Idee vom Anti-Aging in einem alten Menschheitstraum, der den Wunsch der Menschen nach einem langen Leben bis hin zur Unsterblichkeit und nach ewiger Jugend äußert (Lucke und Hall 2005). Die Vorstellung von Verjüngung und Verlängerung des menschlichen Lebens wurde in zahlreichen Mythen, Legenden und Religionen immer wieder von verschiedenen Kulturkreisen aufgegriffen. Auch Bestrebungen und Versuche, Mittel und Methoden zu finden um in den Alternsprozess einzugreifen, haben eine lange Geschichte und lassen sich in den unterschiedlichsten Kulturen auf der ganzen Welt finden (Stefánsson 2005; Fishman et al. 2008). Über die Jahrhunderte ist eine Vielzahl an Möglichkeiten zur Verjüngung und Verlängerungen des Lebens vorgeschlagen und ausprobiert worden. Einige der heutigen Anti-Aging-Anwendungen ähneln dabei den bereits in früherer Zeit vorgeschlagenen Methoden zur Beeinflussung des Alterns oder gehen auf diese früheren Ansätze zurück. Somit sind diese Anti-Aging-Mittel und insbesondere auch die in sie gesetzten Hoffnungen und Erwartungen, dass sie die mit dem Altern einhergehenden Leiden, Erkrankungen und Beeinträchtigungen beseitigen können, nicht unbedingt immer so neu und revolutionär, wie von Vertretern der Anti-Aging-Medizin behauptet wird (Haber 2004). Auch die vielfach diskutierten gegensätzlichen Perspektiven vom Altern, die den Alterungsprozess entweder aus einer eher negativen oder aber positiven Sicht betrachten, lassen sich in der Geschichte finden.

Haber unterteilt die Geschichte der Suche nach Lebensverlängerung bzw. Verjüngung in zwei Hauptperioden, zum einen die Periode vom 16. bis zum 18. Jahrhundert und zum anderen die Periode vom 19. bis zum 20. Jahrhundert. In beiden Perioden wurde die Abschaffung von Erkrankungen im hohen Alter einheitlich als erstrebenswert angesehen, sie unterschieden sich jedoch in den jeweiligen Auffassungen vom Altern selbst und den darauf aufbauenden Zielen hinsichtlich der Beeinflussung des Alterns deutlich voneinander (Haber 2004).

In der Renaissance (15. und 16. Jahrhundert) entstand das Vorhaben, die individuelle Lebensspanne zu verlängern, aus dem Glauben heraus, dass die Menschen in der Lage seien, die Länge und Qualität ihres Lebens selbst zu bestimmen. Ein bedeutender Befürworter dieser Idee war der Italiener Luigi Cornaro, der davon ausging, dass der Schlüssel zu einem langen Leben eine einfache Lebensweise sei, die auf dem Prinzip der Mäßigung beruhe, insbesondere in Bezug auf die Ernährung, aber auch in anderen Lebensbereichen (Haber 2004; Gruman 1966). Das Altern sah er dabei durch die deutliche Abnahme von Lebensenergie im hohen Alter bedingt. Durch eine gemäßigttere Lebensweise und Ernährungsumstellung könnte mehr Lebensenergie erhalten bleiben und in einem gesunden und aktiven hohen Alter resultieren (Haber 2004). Er selbst vertrat eine positive Sicht vom Altern und sah im hohen Alter eine durchaus erstrebenswerte Lebensphase mit hohem Wert für das Indivi-

duum und die Gesellschaft, die sich insbesondere nach der Beseitigung altersassoziierter Erkrankungen sehr glücklich gestalten könne und zu einem natürlichen und friedvollen Tod führe (Haber 2004). Seine Empfehlungen und Ansichten waren Vorbild für viele Arbeiten, die ebenfalls auf der Vorstellung beruhten, dass das Leben durch eine einfache Änderung der individuellen Lebensgewohnheiten verlängert und verbessert werden kann (Gruman 1966). Auch im Zeitalter der Aufklärung (17. und 18. Jahrhundert) wurden diese Ansichten vom Altern und der Lebensverlängerung von einer Reihe von Philosophen und bekannten Persönlichkeiten vertreten. Dabei setzte sich insbesondere zu dieser Zeit immer mehr die Vorstellung durch, dass der Fortschritt im Streben nach Verlängerung des Lebens durch Wissenschaft erreicht werden kann (Hackler 2004) und die Schwächen und Einschränkungen im hohen Alter mithilfe der Wissenschaft beseitigt werden können (Haber 2004). Ziel war es, ein langes Leben mit der Vitalität junger Erwachsener und der Weisheit eines hohen Alters zu führen (Haber 2004).

Für die vorliegende Arbeit ist jedoch vor allem die zweite Periode vom 19. bis zum 20. Jahrhundert von Bedeutung, da hier hauptsächlich medizinische Interventionen zum Einsatz kamen. Es hatte sich vor allem eine negative Sicht des Alterns durchgesetzt, bei der der Alternsprozess und die damit einhergehenden Veränderungen als pathologisch deklariert und Forderungen nach Altersbekämpfung geäußert wurden (Haber 2004). Damit entwickelte sich eine Pathologisierung des Alterns, wie sie auch heutzutage im Zusammenhang mit der Anti-Aging-Medizin problematisiert wird. Darüber hinaus findet sich in dieser Zeit der Ursprung für endokrinologische Methoden zur Beeinflussung des Alterns. Hormone und vor allem hormonbildende Drüsen erlangten in dieser Zeit große Bedeutung in sogenannten Verjüngungsexperimenten (Haber 2004; Haycock 2008). Zudem führte die Entdeckung von Zellen und deren Bedeutung für den Organismus und das Leben dazu, dass sie zu einem wichtigen Thema in der Erforschung des Alterns wurden (Haycock 2008). So gehen auch moderne Anti-Aging-Ansätze aus dem Bereich der Telomerenforschung davon aus, dass das Altern des Organismus in den Zellen seinen Ursprung hat (Blackburn und Epel 2017).

Wissenschaftler\*innen und Ärzt\*innen im 19. Jahrhundert sahen das Altern mit einer Reihe körperlicher Veränderungen in Zusammenhang stehen, die sie als pathologisch erachteten. Altern und Krankheiten waren für sie unzertrennbar miteinander verbunden, wenn nicht sogar gleichbedeutend (Haber 2004). Auch Anfang des 20. Jahrhunderts galt das Altern als Erkrankung. Einige Forschenden sahen daher die Notwendigkeit zu handeln und dem Altern entgegenzuwirken. Viele von Ihnen sahen dabei die Ursache für dieses pathologische Altern in den Zellen und deren Wachstum bedingt (Haber 2004). In den 1830ern erkannten Schleiden und Schwann Zellen als die grundlegenden Einheiten des Lebens. Der Pathologe Rudolf Virchow sah in erster Linie Zellen und nicht Organe als den Ursprung von Erkrankungen an. Der deutsche Biologe August Weismann ging 1891 davon aus, dass ein abgenutztes Gewebe sich nicht für immer erneuern kann und die Zellteilungskapazität begrenzt sei. Die Zelle wurde somit zum wichtigen Thema in der Erforschung von Alternsvorgängen (Haycock 2008). Der aus Russland stammende Biologe Metchnikoff, der die Mechanismen

der Immunologie und Infektionskrankheiten studierte, interessierte sich in den 1890er Jahren zunehmend auch für die Ursachen des Alterns. Er glaubte, dass der Tod im Alter von 70 oder 80 Jahren pathologisch verfrüht sei und dass Bakterien am Altern maßgeblich beteiligt seien. Seine Theorie konzentrierte sich dabei hauptsächlich auf spezielle Zellen der Immunabwehr, die als Phagozyten bezeichnet werden und Partikel wie Gewebetrümmer, Fremdkörper und Mikroorganismen in ihr Zellinneres aufnehmen und dort abbauen (Pschyrembel 2004). Metchnikoff ging davon aus, dass die Phagozyten alle Zellen, die durch das Eindringen von Milliarden von Bakterien in den Organismus geschwächt sind, absorbieren und den Körper damit allmählich vergiften, was zu Altern und Tod führe (Haycock 2008). Seiner Ansicht nach könnten diesen Vorgängen durch eine spezielle Diät mit Verwendung von saurer Milch entgegengewirkt werden, da insbesondere das Verdauungssystem von den schädlichen Mikroben befreit werden müsse (Haycock 2008). Dass Bakterien eine positive und wichtige Rolle bei der Verdauung spielen, ließ er dabei außer Acht. Obwohl sich seine Theorien nicht bestätigten, da in Studien beispielsweise Fruchtfliegen, die komplett steril aufwuchsen, eine kürzere Lebensspanne aufwiesen als in normaler Umgebung, griffen einige Forscher seine Idee von der sauren Milch für ein gesundes Verdauungssystem dennoch auf und entwickelten diese weiter, was schließlich zur Entwicklung probiotischer Milchgetränke und Joghurt für eine gesunde Darmflora führte (Haycock 2008).

Während demnach einerseits moderate Verjüngungstheorien vertreten wurden, die Maßnahmen der Hygiene oder spezielle Diäten empfahlen, gab es auch Wissenschaftler\*innen, die sich mit experimentellen und deutlich invasiveren Verjüngungsmaßnahmen beschäftigten (Haber 2004). Hierzu gehörte insbesondere eine Gruppe von Wissenschaftler\*innen, die das endokrine System als Quelle der Jugend und eines langen Lebens ansahen (Haber 2004). Ihr Interesse galt dabei hauptsächlich den Ovarien und Hoden, die für die Bildung der Geschlechtshormone zuständig sind. Dabei wurden hauptsächlich „künstliche“ Verjüngungsmethoden wie chirurgische Eingriffe und Hormontherapie bevorzugt, wobei insbesondere zwei Therapiepraktiken Bekanntheit erlangten: Der sogenannte „Brown-Sequardismus“ und das „Steinachen“ (Stoff 2004).

Der „Brown-Sequardismus“ geht auf den französischen Neurologen und Physiologen Charles Edouard Brown-Sequard (1817-1894) zurück, der sich 1889 in einem Selbstversuch eine Substanz aus tierischen Hoden unter die Haut injizierte und sich dadurch um 30 Jahre verjüngt fühlte (Stoff 2004). Bereits nach wenigen Injektionen sei die von ihm erhoffte Wirkung eingetreten, die sich in einem Zugewinn an Kraft und einer Verminderung von Erschöpfung und Müdigkeit geäußert habe (Stoff 2004). Zudem sei ihm eine Verbesserung seiner intellektuellen Fähigkeiten aufgefallen (Haycock 2008). Neben der Wiedergewinnung körperlicher und geistiger Kräfte, sollte die Anwendung ebenso bei zahlreichen Erkrankungen und der männlichen Impotenz helfen. Diese Methode weckte das Interesse der breiten Bevölkerung und wurde von zahlreichen Medizinern aufgegriffen (Stoff 2004). Obwohl anzunehmen ist, dass jegliche berichteten Verjüngungserscheinungen auf einem reinen Placeboeffekt beruhen, da fremdes Gewebe nicht ohne weiteres vom menschlichen Körper auf-

genommen werden kann, gilt Brown-Sequard als ein bedeutender Initiator der Erforschung der Hormone. Er ging davon aus, dass viele Erkrankungen durch Mängel und Defekte der Hormondrüsen ausgelöst sein könnten und Extrakte dieser Hormondrüsen für die Behandlung dieser Erkrankungen verwendet werden könnten (Haycock 2008).

Der Begriff „Steinachen“ war in den 20er Jahren des 20. Jahrhundert in der Öffentlichkeit weit verbreitet und geht auf den Wiener Professor Dr. Eugen Steinach zurück. Dieser wurde durch seine an Tieren und Menschen durchgeführten Verjüngungsversuche bekannt, die Hoden- und Eierstocktransplantationen, Röntgenbestrahlung von Eierstöcken und die Unterbindung von Samensträngen umfassten (Stoff 2004). Steinach sah in den Hoden eine „Pubertätsdrüse“, die aus einem innersekretorischen, hormonbildenden Anteil und einem außensekretorischen Anteil, den Spermatozoen, bestehe und in der Pubertät den Höhepunkt ihrer Entwicklung erreiche, während im Alter insbesondere der hormonbildende Anteil schwächer werde und der außensekretorische Anteil dominiere. Sein Ziel war es daher, in zwei Verfahren bei älteren Männern insbesondere den hormonbildenden Anteil zu stärken und den außensekretorischen Teil zu hemmen, um so die Pubertätsdrüse wiederzubeleben und eine Verjüngung zu erreichen (Stoff 2004). Daher sollte in einem ersten Verfahren eine jüngere Drüse (Hoden) in die Bauchmuskulatur eingepflanzt werden und in einem zweiten Verfahren die Samenleiter mit einer Vasoligatur unterbunden werden. 1918 führte Steinach in Zusammenarbeit mit dem Urologen und Chirurgen Lichtenstein die bis dahin an Ratten und Meerschweinchen durchgeführten Experimente zum ersten Mal auch an Menschen durch (Stoff 2004). Innerhalb von zwei Jahren wandte Lichtenberg 26 Eingriffe bei Menschen an. Die Verjüngungsoperation wurde als „Steinachenoperation“ bekannt und von weiteren sogenannten Verjüngungsärzten durchgeführt. Als positive Wirkung wurden bei älteren Männern eine Leistungssteigerung und Besserung der Potenz beschrieben. Auch bekannte Persönlichkeiten interessierten sich für diese Behandlungsmethode. 1923 unterzog sich z. B. Sigmund Freud einer beidseitigen Unterbindung der Samenleiter mit dem Ziel, seine Krebserkrankung zu heilen oder zu lindern (Stoff 2004). Steinach bot zudem auch Frauen eine „Verjüngungsbehandlung“ an, die Hormoninjektionen und die Bestrahlung der Eierstöcke beinhaltete (Haycock 2008).

Ein weiterer Forscher auf dem Gebiet der Verjüngung durch Hormone war der aus Russland stammende und nach Frankreich ausgewanderte Chirurg Serge Voronoff. Seit 1911 führte er Versuche mit Keimdrüsentransplantationen bei Schafen und Ziegenböcken durch und transplantierte während des Ersten Weltkrieges Kriegsverwundeten die Schienbeine von Affen. Bekannt wurde Voronoff vor allem durch die Transplantationen von Affenhoden auf den Menschen, die er erstmalig 1920 durchgeführt hatte, woraufhin zahlreiche weitere Eingriffe dieser Art folgten (Stoff 2004). Mit seinem Verfahren erlangte er in Frankreich, Spanien, Italien, England und Nordamerika Bekanntheit und wurde zum Vorbild für andere Chirurgen, die dieses Verfahren an zahlreichen Patient\*innen anwendeten. Laut Stoff gab es in den 1920er Jahren kaum ein Land, in dem die Verjüngungsverfahren nach Steinach oder Voronoff nicht angewendet wurden (Stoff 2004).

In den USA wurde vor allem der Gefängnisarzt Dr. Leo L. Stanley durch sein Verfahren der Transplantation menschlicher Hoden bekannt. 1919 entfernte er die Hoden eines hingerichteten Gefängnisinsassen und transplantierte diese einem anderen frühzeitig vorgealterten 60-jährigen Insassen. In den folgenden Jahren führte er viele weitere Eingriffe dieser Art durch, aber auch Ärzte in anderen amerikanischen Gefängnissen unternahmen ähnliche Verjüngungsexperimente (Haycock 2008). Forschende, die solche invasiven Verjüngungspraktiken favorisierten, hatten ein rein negatives Bild vom Altern. Sie sahen im Altern in erster Linie einen krankhaften Verfallsprozess, der keinerlei Nutzen oder Wert für Individuen oder die Gesellschaft mit sich brachte. Ältere Menschen wurden aus dieser Perspektive heraus nicht nur als unproduktiv oder nutzlos, sondern zudem als große finanzielle Belastung für die Gesellschaft angesehen. Viele der besagten Forschenden waren davon überzeugt, dass sie mit ihren invasiven chirurgischen Eingriffen nicht nur die Leiden und Krankheiten des hohen Alters beseitigen könnten, sondern dass die älteren Menschen durch diese Eingriffe neue Kraft und Vitalität erhalten würden. Dadurch könnten sie bis ins hohe Alter produktiv und selbstständig bleiben, was die Armut des hohen Alters und auch die Belastung der Gesellschaft reduzieren würde (Haber 2004).

In den 1930er Jahren war diese Phase der invasiven Verjüngungspraktiken wieder am Abklingen. Insbesondere in den 1940er Jahren führten die Tatsache, dass viele dieser Verjüngungspraktiken darin scheiterten ewige Jugend herbeizuführen, aber auch die Einrichtung der Sozialversicherung und privater Vorsorgepläne dazu, dass sich das bis dahin vorherrschende negative Bild vom Altern in der Gesellschaft änderte. Das Alter wurde zu einer unabhängigen, wertvollen und sogar glücklichen Phase deklariert. Neu gegründete Institutionen wie die *American Geriatrics Society* oder die *Gerontological Society of America* setzten sich für eine klare Trennung des Alterns von krankhaften Veränderungen ein (Haber 2004). In Deutschland gründete der Internist Max Bürger in Leipzig 1938 die Deutsche Gesellschaft für Altersforschung, die 1939 in die Gesellschaft für Altersforschung umbenannt wurde und die eine erste Vereinigung von Wissenschaftlern zum Thema Altern darstellte (Ehni 2014). Die Hormontherapie zur Behandlung von Frauen im Klimakterium nahm ihren Anfang ebenfalls in den 1930er Jahren, als die ersten Östrogenpräparate pharmazeutisch hergestellt werden konnten und erfreute sich insbesondere in den 1960er Jahren als Behandlung zur Erhaltung der Gesundheit in den Wechseljahren großer Popularität (Kampf und Bothelo 2009; Watkins 2007). Die Entwicklung der Theorie von den freien Radikalen in den 50er Jahren hatte eine gesteigerte Anwendung von Vitamin C als Antioxidant zur Steigerung der gesunden Lebensspanne zur Folge (Kampf und Botelho 2009). Die Zusammenhänge zwischen der Telomerenverkürzung und dem Alternsprozess wurden überdies seit den 1970er Jahren intensiv erforscht und werden in Kapitel 3.2 genauer thematisiert. An diesen Beispielen wird deutlich, dass die Erforschung der Alternsvorgänge und Möglichkeiten für ein besseres und gesundes Altern weiterhin von wissenschaftlichem Interesse war. Aus der Deutschen Gesellschaft für Altersforschung ging 1991 schließlich die Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie hervor. Während sich das Gebiet der Geriatrie hauptsächlich mit

den medizinischen Bedürfnissen und Eigenschaften älterer Menschen auseinandersetzt, beschäftigt sich die Gerontologie mit der Grundlagenforschung des Alterns und des Alters als Lebensphase. Für die biologischen Ansätze hat sich der Begriff der Biogerontologie durchgesetzt (Ehni 2014). Neben der Erforschung der biologischen Mechanismen und Grundlagen des Alterns, werden in der Biogerontologie zunehmend auch praktische Ziele verfolgt, zu denen das gesunde Altern, Interventionen und Vorsorgemaßnahmen gegen altersbedingte Erkrankungen sowie die Verlängerung der gesunden Lebensspanne gehören (Ehni 2014).

Anfang der 1990er Jahre kehrten jedoch die negativen Vorstellungen vom pathologischen Altern, das ohne jeden Nutzen sei und bekämpft werden müsse, wieder (Haber 2004). Zu den starken Vertretern dieser negativen Altersbilder gehörten insbesondere auch die Begründer der A4M Klatz und Goldman (Haber 2004). Diese negativen Altersbilder, die bereits im 19. und Anfang des 20. Jahrhunderts in Wissenschaft und Gesellschaft verbreitet waren, wurden nun unter dem neuen Begriff „Anti-Aging“ geführt. Doch nicht nur die Vorstellungen und Ansichten über das Alter(n) scheinen sich zu wiederholen. Auch die von den Vertreter\*innen der Anti-Aging-Medizin beworbenen Eingriffe in Alternsprozesse zeigen einige Ähnlichkeiten zu früheren Verjüngungsmethoden auf. So war sowohl für die damaligen Forschenden wie Steinach und Voronoff, als auch für viele der heutigen Befürworter\*innen der Anti-Aging-Medizin das Altern ein krankhafter Prozess, der von Leid geprägt ist und den man mit Hormonen, Diäten und chirurgischen Methoden entgegenwirken könne. Darüber hinaus wird auch heutzutage das Alter(n) mit sozialen und wirtschaftlichen Problemen für die Gesellschaft in Zusammenhang gebracht (Haber 2004).

## 1.6 Ziele der Anti-Aging-Forschung

Wie am Anfang bereits angedeutet, ist der Begriff „Anti-Aging“ vieldeutig. Unter ihm werden nicht nur verschiedenartige Maßnahmen und Methoden zur Einflussnahme in Alternsvorgänge zusammengefasst, sondern ebenso unterschiedliche Zielsetzungen und Vorstellungen darüber, auf welche Weise das Alter(n) beeinflusst werden soll. Hinsichtlich der Ziele werden in der Literatur hauptsächlich drei Kategorien unterschieden. Diese Kategorien beziehen sich dabei häufig auf die von Juengst und seinen Kollegen formulierten viel zitierten Anti-Aging-Szenarien, die sich aus der Alternsforschung ergeben können (Juengst et al. 2003).

Die erste Kategorie umfasst dabei die *compressed morbidity* (deutsch: komprimierte Morbidität) (Juengst et al. 2003). Ziel ist es hierbei, die gesunde Lebensspanne bis ins hohe Lebensalter zu verlängern und zugleich die von Krankheit geprägte Zeit im höheren Lebensalter zu komprimieren. Das Auftreten chronischer und altersassoziierter Erkrankungen soll dabei mithilfe von Anti-Aging-Maßnahmen hinausgezögert werden (Ehni und Marckmann 2008). Die maximale Lebensspanne der Individuen wird bei diesem Ansatz primär nicht beeinflusst. Es wird das Ideal verfolgt, ein langes Leben ohne chronische Erkrankungen und Einschränkungen bis zum Erreichen der maximalen Lebensspanne zu führen (Juengst et al. 2003).

Die zweite Kategorie wird als *decelerated aging* (engl. (to) decelerate = deutsch: langsamer werden) bezeichnet. Ziel ist bei diesem Ansatz die Verlangsamung des Alternsprozesses und die Behandlung von Erkrankungen, die zum Tode führen können (McConnel und Turner 2005). Dadurch soll die durchschnittliche Lebenserwartung von Menschen erhöht und schließlich dem Alter von 120 Jahren angenähert werden, das als die „natürliche“ maximale Lebensspanne eines Menschen angesehen wird (Ehni und Marckmann 2008). Andere sehen diese maximale Lebensspanne hingegen sogar bei 140 Jahren liegen. Es wird hierbei das Ideal verfolgt, mit 90 Jahren so fit und gesund zu sein wie 50-Jährige heutzutage sind und noch bis maximal 140 Jahren gut leben zu können (Juengst et al. 2003).

Die dritte Kategorie wird schließlich als *arrested aging* (engl. (to) arrest = hemmen, Einhalt gebieten) bezeichnet. Als invasivstes Ziel von Eingriffen in den Alternsprozess wird ein Stopp oder eine Umkehr des Alterns formuliert (Ehni und Marckmann 2008). Das Ideal ist hierbei, ein wesentlich gesünderes und längeres Leben über mehrere Jahrhunderte lang zu führen (Juengst et al. 2003). Bei diesem Ansatz wird der Wunsch nach Unsterblichkeit angesprochen. Die maximale Lebensspanne soll deutlich verlängert werden und ein „Heilmittel“ fürs Altern gefunden werden (Stefansson 2005).

Die Reihenfolge dieser drei Kategorien von Zielsetzungen lässt einen wachsenden Anspruch und eine Steigerung von Erwartungen gegenüber Anti-Aging-Maßnahmen erkennen. Zusammenfassend lässt sich anhand dieser drei unterschiedlichen Zielsetzungen sagen, dass der Begriff „Anti-Aging“ Eingriffe umfasst, die das Altern hinauszögern, aufhalten oder umkehren, das Leben als Ganzes verlängern und altersbedingte Krankheiten heilen wollen. Verschiedene Interessengruppen verfolgen dabei jeweils unterschiedliche Zielsetzungen aus den verschiedenen Kategorien von Zielen, wobei entweder eine Kategorie favorisiert wird oder auch Ziele aus verschiedenen Kategorien verfolgt werden. Während traditionelle Gerontolog\*innen eher das Ziel der *compressed morbidity* verfolgen, bei dem die gesunde Lebensspanne durch die Hinauszögerung oder Verhinderung altersbedingter Erkrankungen verlängert werden soll, gehen die Ziele der Begründer\*innen und vieler Befürworter\*innen der Anti-Aging-Medizin darüber hinaus. Sie verfolgen insbesondere auch die Zielsetzungen des *decelerated aging* und *arrested aging*, bei denen auch die maximale Lebensspanne verlängert werden soll (Spindler 2014). Doch auch unter den Gerontolog\*innen gibt es kontroverse Ansichten hinsichtlich der Einflussnahme in Alternsprozesse. Neben den eher konservativen Biogerontolog\*innen, die hauptsächlich das Ziel der *compressed morbidity* verfolgen, haben sich einige ebenso für das Ziel des *decelerated aging* ausgesprochen. Wiederum andere Biogerontolog\*innen, zu denen auch Aubrey de Grey gehört, verfolgen das radikalere Ziel des sogenannten *arrested aging*. Aus dieser Polarisierung heraus wurde von de Grey ein Anti-Aging-Konzept entwickelt, das unter der Bezeichnung SENS (*strategies for engineering negligible senescence*) Bekanntheit erlangte (de Grey 2003, 2005a). Zusammen mit dem Unternehmer Gobel hatte de Grey bereits 2003 die *Methuselah Foundation* gegründet, die 2009 in die SENS *Foundation* umbenannt wurde (Spindler 2014). Bei diesem Konzept wird das Altern nicht nur als Ursache für Funktionseinschränkungen und Erkrankungen angesehen, vielmehr wird hier das Altern

als Todesursache in den Vordergrund gestellt. Ziel ist es dabei das Altern als Tod bringendes und das Leben verkürzendes Unheil abzuschaffen und dadurch die Lebensspanne auf über 1000 Jahre radikal zu verlängern (Spindler 2014; Ehni 2014). Die bei diesem Konzept beschriebenen Methoden zur Beeinflussung des Alterns unterscheiden sich dabei deutlich von den Methoden der A4M und der Biogerontologie und sollen unter anderem durch Interventionen wie Proteintherapie, Gentherapie, Zelltherapie oder Transplantationen erreicht werden (Spindler 2014). Die Gerontolog\*innen, die eher konservative oder moderate Ansätze der Beeinflussung von Alternsvorgängen befürworten, grenzen sich dabei entschieden gegen diese Ziele ab (Ehni 2014).

## 1.7 Beispiele für Anwendungen aus der Anti-Aging-Forschung

Eine weitere Systematisierung kann zudem anhand der verschiedenen Anti-Aging-Anwendungen vorgenommen werden. Es gibt eine Vielzahl an unterschiedlichen Mitteln und Methoden, die Einfluss auf das Altern nehmen sollen und aus den verschiedensten Bereichen stammen. Dabei werden nicht nur medizinische Interventionen, sondern auch Maßnahmen der gesunden Lebensführung unter dem Anti-Aging-Begriff geführt. Verschiedene Ansätze zur Systematisierung sind hierbei vorgeschlagen worden. Spindler nennt beispielsweise verschiedene Gruppen von Anti-Aging-Methoden wie die plastische Chirurgie, ästhetische Dermatologie, Kosmetik, Lebensstilmaßnahmen, medikamentöse Therapien mit Nahrungsergänzungsmitteln und Hormonpräparaten sowie zukünftige genetische bzw. gentechnische und nanotechnologische Methoden, die sich noch in der Erforschung befinden (Spindler 2014). Diese verschiedenen Gruppen werden je nach ihrer Zugehörigkeit entweder den Techniken der Lebensführung oder den Technologien zugeordnet. Lebensstilmaßnahmen wie Ernährung, Bewegung und gesunde Lebensführung sowie Nahrungsergänzung gehören eher zu den Techniken der Lebensführung, während plastische Chirurgie und Gentherapien eher zu den Technologien gezählt werden. Die Bereiche der medikamentösen Therapien wie Hormontherapie und Kosmetik sind in dieser Systematisierung hingegen eher zwischen den Techniken der Lebensführung und den Technologien angesiedelt (Spindler 2014). Die verschiedenen Gruppen von Anti-Aging-Methoden verfolgen dabei jeweils unterschiedliche Zielsetzungen und lassen sich entsprechend der genannten Kategorien von Anti-Aging-Zielen weiter unterteilen.

Für diese Arbeit ist von Bedeutung, dass die vielen verschiedenen Anti-Aging-Mittel und Methoden hauptsächlich drei Kategorien zugeordnet werden können. Ähnlich wie Spindler zwischen Techniken der Lebensführung und Technologien unterscheidet, umfasst die erste Kategorie Lebensstilmaßnahmen. Diese beinhalten allgemeine Empfehlungen zu einer gesunden Lebensführung, die in der Medizin eine große Bedeutung für die Prävention von Erkrankungen haben. Zu diesen häufig genannten Lebensstilmaßnahmen zählen eine gesunde Ernährung, körperliche Bewegung, Vermeidung von Nikotinkonsum, verminderter Alkoholkonsum, Stressbewältigungsmaßnahmen und eine positive Lebenseinstellung. Als



zweite und dritte Kategorie kann man Maßnahmen, die sich in erster Linie den äußeren Alterungserscheinungen des menschlichen Körpers widmen, von Maßnahmen gegen die inneren Alterungsprozesse unterscheiden.

Die „äußeren“ Anti-Aging-Maßnahmen umfassen bei dieser Einteilung die Bereiche der Kosmetik und Schönheitschirurgie. Sie beschäftigen sich hauptsächlich mit dem äußeren Erscheinungsbild des menschlichen Körpers. Eine wichtige Rolle spielen hierbei Mechanismen der Hautalterung. Als Körperoberfläche ist die Haut äußeren Umwelteinflüssen ausgesetzt und für die Mitmenschen sichtbar. Die Hautalterung hat große Auswirkungen auf das tägliche Leben, sowie das psychische und soziale Wohlergehen eines Menschen (Giacomoni 2005). Laut Giacomoni gibt es zahlreiche Faktoren, die den Vorgang der Hautalterung beeinflussen oder verursachen. Hierzu zählen z. B. Entzündungen, Widerstandskraft oder Elastizität, Zigarettenrauch, UV-Strahlen, Traumata, hormonelles Ungleichgewicht, psychischer Stress etc. Die UV-Strahlen der Sonne stellen dabei den stärksten Einflussfaktor in Bezug auf die Hautalterung dar (Giacomoni 2005). Hierfür wurden zahlreiche hautfreundliche, lichtstabile und nicht phototoxische Hautcremes entwickelt, die UV-Licht absorbieren, bevor es die Haut durchdringt. Andere Maßnahmen haben z. B. das Ziel, DNA-Schäden der Haut zu reparieren (Giacomoni 2005). Einen großen Markt gibt es für sogenannte Anti-Falten-Cremes mit Inhaltsstoffen wie Vitamin C, Kollagen, Coenzym Q10 oder Hyaluronsäure. Die Wirksamkeit dieser Anti-Falten-Cremes ist jedoch umstritten.

Im Gegensatz dazu beschäftigen sich die „inneren“ Anti-Aging-Maßnahmen in erster Linie mit den Alterungsvorgängen im Körperinneren. Sie greifen von Innen in den Organismus ein und sollen das Altern des gesamten Organismus beeinflussen. Hierzu zählen Interventionen wie die Kalorienrestriktion, Nahrungsergänzungsmittel, medikamentöse Therapien wie die Hormontherapie sowie Interventionen, die auf zellulärer und molekulargenetischer Ebene in den Organismus eingreifen wie die Telomeren- und Telomeraseforschung oder die Stammzelltherapie. Einige dieser „inneren“ Anwendungen werden im Folgenden kurz beschrieben.

Unter Kalorienrestriktion versteht man eine Form von Diät, bei der die Gesamteinnahme von Kalorien reduziert und gleichzeitig eine ausreichende Versorgung des Körpers mit Vitaminen und Nährstoffen gewährleistet wird (Stuckelberger 2008). Bereits seit den 1930er konnte in Studien gezeigt werden, dass eine Kalorienrestriktion um 20 – 60% sowohl die durchschnittliche Lebenserwartung als auch die maximale Lebensspanne der untersuchten Tiere verlängern und die Häufigkeit des Auftretens altersassoziierter Erkrankungen senken kann (Stuckelberger 2008). Dabei wurde ein Zusammenhang mit der Bildung freier Radikale im Körper gesehen, die eine wichtige Rolle beim biologischen Altern spielen und an der Entstehung degenerativer Erkrankungen beteiligt sind. Die Anti-Aging-Wirkung soll dadurch erreicht werden, dass unter Kalorienreduktion weniger freie Radikale im Körper entstehen (Marshall 2006). Darüber hinaus wird angenommen, dass durch die Kalorienrestriktion die Anhäufung von Schäden der DNA und anderer Zellbestandteile vermindert

werden kann (Stuckelberger 2008). Ein neueres Verfahren in diesem Bereich stellt die Forschung zur Entwicklung eines oral einzunehmenden Arzneimittels, das die Effekte der Kalorienreduktion nachahmt, ohne dass eine strenge Diät eingehalten werden muss. Man spricht hier von *caloric restriction mimetics* (Stuckelberger 2008). Ausreichende wissenschaftliche Belege für eine entsprechende Wirkung der Kalorienrestriktion auf die Langlebigkeit konnten im menschlichen Organismus bislang jedoch nicht erzielt werden.

Ein weiterer Mechanismus zum Abfangen freier Radikale sind die sogenannten Antioxidantien. Diese Substanzen kommen im Körper natürlicherweise vor, sind aber auch in bestimmten Vitaminen enthalten, die mit der Nahrung aufgenommen werden (Stuckelberger 2008; Fusco et al. 2007). Die zugrundeliegende Theorie geht davon aus, dass oxidative Schäden am Alternprozess beteiligt sind. Daraus wurde die Annahme abgeleitet, dass Antioxidantien durch ein Abfangen freier Radikale die Zellen vor solchen Schäden schützen und das Altern günstig beeinflussen können. Antioxidantien wurden daher als mögliche Anti-Aging-Mittel betrachtet (Stuckelberger 2008), eine Wirkung auf die Verlängerung der Lebensspanne konnte jedoch weder bei Tieren noch bei Menschen bislang belegt werden (Fusco et al. 2007).

Bei der Hormonersatztherapie handelt es sich um ein pharmakologisches Verfahren, das bereits eine große Bedeutung auf dem internationalen Markt der Anti-Aging-Produkte erlangt hat und von sogenannten Anti-Aging-Medizinerinnen bis heute als Therapieform angeboten wird. Die Idee zur Anwendung der Hormontherapie in der Anti-Aging-Therapie geht dabei auf Beobachtungen zurück, dass die Produktion bestimmter Hormone mit dem Alter abnimmt und die Konzentration dieser Hormone im Organismus dadurch absinkt (Lerchl et al. 2001). Man verfolgt dabei die Vorstellung, dass die abnehmenden Hormonkonzentrationen im Alter für zahlreiche Alterungserscheinungen verantwortlich sind und man diese Konzentrationen wieder auf Werte erhöhen sollte, die einem jungen Organismus entsprechen, um das Altern zu bekämpfen. Eine Reihe von Hormonen wurde auf mögliche Anti-Aging-Wirkungen erforscht. Hierzu zählen insbesondere das humane Wachstumshormon (hGH), DHEA sowie die männlichen und weiblichen Geschlechtshormone (Stuckelberger 2008; Lerchl et al. 2001).

Auf zellulärer und molekulargenetischer Ebene wird an den Telomeren geforscht, aus DNA-Molekülen bestehenden Strukturen an den Enden der Chromosomen. Diese Strukturen verkürzen sich mit jeder Zellteilung, bis eine kritisch kurze Telomerenlänge erreicht ist, bei der die Telomere nicht weiter verkürzt werden können, dadurch sich die Zelle nicht mehr teilen kann und in den Zustand der Seneszenz übergeht (Zylka-Mehnhorn 2009; Boccardi und Herbig 2012). Es wird angenommen, dass die mit zunehmendem Alter der Zellen abnehmende Telomerenlänge und die zelluläre Seneszenz eine bedeutende Rolle für das biologische Altern spielen. Zellen, die das Enzym Telomerase enthalten, haben hingegen eine unbegrenzte Teilungsrate, da dieses Enzym in der Lage ist Telomere zu verlängern. Es wird daher angenommen, dass die Aufrechterhaltung der Telomerenlänge oder die Vermeidung

und Verzögerung der fortschreitenden Telomerenverkürzung den Alternsprozess günstig beeinflussen könnte. Zudem wird eine mögliche Einflussnahme auf das Altern mithilfe des Enzyms Telomerase und seiner Funktion in Betracht gezogen (Blackburn und Epel 2017).

Ein weiterer Ansatz beschäftigt sich mit der Erforschung möglicher Stammzellbehandlungen, da Stammzellen am Alterungsprozess beteiligt zu sein scheinen. Sie ermöglichen die Regeneration von Geweben. Mit zunehmendem Alter verringert sich jedoch der Stammzellenpool und damit auch die Regenerationsfähigkeit von Geweben. Ziel bei diesem Ansatz ist die Erneuerung bzw. der Austausch alternder Zellen, Gewebe oder ganzer Organe mithilfe von Stammzellen. Mögliche Ansätze beinhalten hierbei z. B. die Aktivierung vorhandener Stammzellen oder eine Stammzellentransplantation sowie den Ersatz fehlerhafter und funktionsgestörter Stammzellen (Stuckelberger 2008)

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Systematische Literaturrecherche und Literatúrauswahl

Für die Ermittlung des aktuellen Forschungsstandes zur Hormontherapie und Telomerenforschung im Hinblick auf Möglichkeiten der Einflussnahme auf den Alterungsprozess sowie für die Ermittlung der Chancen und Risiken beider Ansätze stützt sich diese Dissertation methodisch auf die Auswertung relevanter wissenschaftlicher Studien und veröffentlichter Fachliteratur. Es handelt sich jedoch nicht um eine systematische Übersichtsarbeit (englisch: *Systematic Review*) im eigentlichen Sinn, bei der jedwede verfügbare Literatur zu einem bestimmten Thema systematisch nach einem standardisierten Vorgehen zusammengetragen und analysiert wird.

In dieser Dissertation steht nicht die Analyse der Qualität, Struktur und Sensitivität der wissenschaftlichen Primärliteratur im Vordergrund, sondern in erster Linie die medizinethische Bewertung neuer Technologien. Diese ethische Bewertung soll dabei auf der Grundlage des Forschungsstandes und der mit der Technologie verbundenen Chancen und Risiken erfolgen. Obwohl diese Dissertation keinen systematischen Review darstellt, war daher dennoch ein systematisches Vorgehen bei der Literaturrecherche und der Literatúrauswahl von Bedeutung. Es beinhaltete die Formulierung von Such- und Auswahlkriterien, die Auswahl von Suchbegriffen und Datenbanken, die Eingrenzung der Suche, sowie die mehrstufige Literatúrauswahl. Diese erfolgte zunächst anhand des Titels, in einem weiteren Schritt bei der Sichtung des Abstracts und als dritte Stufe bei der Durchsicht des Volltextes. Zur Informationsgewinnung wurden eine manuelle Literaturrecherche sowie eine elektronische Recherche in der Literaturdatenbank Pubmed und Google Scholar durchgeführt.

Die elektronische Recherche erfolgte getrennt für die beiden Bereiche Hormontherapie und Telomerenforschung. Für die Recherche zur Telomerenforschung wurden die Schlüsselwörter *telomeres AND aging*, *telomerase AND aging*, *telomeres AND anti-aging*, *telomeres AND life extension*, *telomerase AND anti-aging* verwendet. Die Wörter wurden jeweils mit dem Zusatz *aging* oder *anti-aging* über den Booleschen Operator *AND* kombiniert, um die Suche einzugrenzen, da beispielsweise eine alleinige Angabe des Begriffs *telomerase* 17246 Ergebnisse bei Pubmed central lieferte. Die Kombination der Begriffe *telomerase AND aging* ergab 4955 Einträge, *telomerase AND anti-aging* ergab 254 Einträge. Bei den Wörtern *telomeres AND aging* waren es 7322 Einträge, davon wurden 3824 in den letzten drei Jahren veröffentlicht (Stand 2019). Die Angabe von *telomeres AND anti-aging* führte zu 341 Ergebnissen. Hierbei fiel auf, dass sich die Schreibweise von *anti-aging* auf die Anzahl der Einträge auswirkte, da bei der Schreibweise *telomeres and antiaging* lediglich 87 Einträge angezeigt wurden. Bei der Recherche im Bereich der Hormontherapie wurden als Schlüsselwörter die relevanten Hormone jeweils einzeln mit

dem Terminus *anti-aging* über den Booleschen Operator *AND* kombiniert, so dass die Suchbegriffe *growth hormone AND anti-aging*, *DHEA AND anti-aging*, *estrogenes AND anti-aging*, *testosterone AND anti-aging* verwendet wurden.

Zusätzlich zur elektronischen Recherche wurde eine manuelle Literaturrecherche in der Universitätsbibliothek Göttingen und der Bibliothek des Instituts für Ethik und Geschichte der Medizin in Göttingen durchgeführt. Darüber hinaus wurde nach relevanter Literatur und einschlägigen Studien in den Literaturverzeichnissen bereits ausgewerteter Texte und Studien recherchiert.

Die Auswahl der für die Dissertation relevanten Literatur und einschlägiger Studien erfolgte in zwei Abschnitten. Eine erste Literatursichtung aus der Vielzahl an Einträgen erfolgte bei Fachbüchern und Sammelbänden nach Sichtung von Titel, Inhaltsverzeichnis und Zusammenfassungen. Bei Studien, Reviews und Zeitschriftenartikeln erfolgte die Auswahl nach Sichtung von Titel und *Abstract*.

Sowohl aus dem Bereich der Telomerenforschung als auch der Hormontherapie wurden Texte und Studien ausgewählt, bei denen aus dem Titel, *Abstract* oder der Zusammenfassung hervorging, dass sie sich mit Möglichkeiten oder Methoden zur Einflussnahme auf den Alterungsprozess beschäftigen. Dabei waren Methoden und Verfahren von Bedeutung, die sowohl eine Verlängerung der gesunden Lebensspanne im Alter, als auch eine Verzögerung des Alterns, oder einen Stopp bzw. Umkehr der Alterungsvorgänge verfolgen. Zudem wurde Literatur ausgewählt, bei der mögliche oder tatsächliche Risiken im Zusammenhang mit diesen beschriebenen Methoden und Verfahren zur Beeinflussung von Alternsprozessen thematisiert oder erforscht wurden. Ein weiteres Einschlusskriterium umfasste Texte, in denen ethische Aspekte im Zusammenhang mit den Methoden zur Einflussnahme in Alterungsprozesse thematisiert wurden.

Die nach diesen Kriterien ausgewählte Literatur wurde zunächst kategorisiert. Im zweiten Schritt erfolgte eine engere Auswahl während der Sichtung und Auswertung der vollständigen Texte und Studien. Die gesammelte Literatur wurde im Hinblick auf den aktuellen Wissensstand, die verfolgten Forschungsansätze und Ziele, die Versprechungen der Anbietenden von Anti-Aging-Produkten an die Nutzenden, die insbesondere in Studien tatsächlich erlangten Ergebnisse, die daraus abgeleiteten Chancen sowie die nachgewiesenen, potenziell möglichen oder befürchteten Risiken ausgewertet.

## 2.2 Risikoabschätzung und Risikobewertung

Die hier vorliegende Dissertation orientiert sich methodisch an dem Vorgehen der Technikfolgenabschätzung, die im Englischen als *Technology Assessment* (TA) bezeichnet wird. Dabei handelt es sich um ein Verfahren zur Analyse der kurz- und langfristigen Auswirkungen einer Technologie auf verschiedene Bereiche wie Gesellschaft, Umwelt oder Wirtschaft. Schwierigkeiten und Bedenken, die im Zusammenhang mit der Entwicklung und Nutzung neuer

Technologien aufkamen und in politischen Diskussionen Eingang fanden, trugen wesentlich zur Entstehung dieses Verfahrens bei (Banta 2009; Oortwijn et al. 2004). Die Bezeichnung *Technology Assessment* wurde erstmalig in den USA in den 1960er Jahren verwendet (Banta 2009). Ziel war es, politischen Entscheidungsträgern Informationen über eine Technologie zu liefern und die Entscheidungsfindung zu erleichtern. In Deutschland haben sich die Bezeichnungen „Technikbewertung“ oder „Technikfolgenabschätzung“ etabliert (Scheffczik 2003). Die Abschätzung einer Technologie beinhaltet dabei zunächst die Ermittlung möglicher Folgen einer bereits vorhandenen oder noch in der Entwicklung befindlichen Technologie. Es geht hierbei um die Frage, inwiefern die Anwendung dieser Technologie einen möglichen Schaden bewirken kann oder mit einem bestimmten Nutzen einhergeht. Im Anschluss sind diese Technikfolgen in einem zweiten Schritt zu bewerten und dabei einer sogenannten Wünschbarkeitsbetrachtung zu unterziehen. So sollen die Vor- und Nachteile einer Technologie gegeneinander abgewogen werden, um eine Entscheidung über ihren Einsatz zu treffen (Rapp 1990; Scheffczik 2003).

Es gibt eine Vielzahl an Definitionen des Begriffs „Technikfolgenabschätzung“ bzw. „Technikbewertung“. Traditionell wurden für die Bewertung einer Technologie Kriterien wie Wirtschaftlichkeit und Funktionalität herangezogen, wobei die Bewertung anhand dieser Kriterien hauptsächlich im ingenieurtechnischen Bereich im Rahmen neuer Technologieentwicklungen vorgenommen wurde. Aufgrund möglicher gravierender Auswirkungen von Technologien, die nicht nur eine Gesellschaft betreffen, sondern sich global sowie eine lange Zeit und möglicherweise auch auf künftige Generationen auswirken können, wurde die Bewertung um weitere, insbesondere auch ethische und soziale Kriterien ergänzt (Scheffczik 2003). Nach langer Auseinandersetzung mit der Problematik der Technikbewertung hinsichtlich der Komplexität der Auswirkungen von Technologien im ingenieurtechnischen Bereich wurde vom Verein Deutscher Ingenieure (VDI) 1991 schließlich die Richtlinie 3780 „Technikbewertung – Begriffe und Grundlagen“ verabschiedet, die eine Grundlage für die Durchführung der Technikbewertung bilden sollte (Scheffczik 2003). Die VDI-Richtlinie definierte dabei die Technikbewertung als „das planmäßige, systematische, organisierte Vorgehen, das

1. Den Stand einer Technik und ihre Entwicklungsmöglichkeiten analysiert,
2. Unmittelbare und mittelbare technische, wirtschaftliche, gesundheitliche, ökonomische, humane, soziale und andere Folgen dieser Technik und möglicher Alternativen abschätzt,
3. Aufgrund definierter Ziele und Werte diese Folgen beurteilt oder auch weitere wünschenswerte Entwicklungen fordert,
4. Handlungs- und Gestaltungsmöglichkeiten daraus herleitet und ausarbeitet“

(Verein Deutscher Ingenieure 1991, S.14).

Anhand dieser Definition lassen sich vier Phasen als Grundgerüst für das Durchführen einer Technologiefolgenabschätzung ableiten, zu denen die Phase der Benennung und Einordnung der Problematik, die Phase der Abschätzung der Technologiefolgen, die Phase der

Technikbewertung und die Phase der Entscheidung über die Technologie gehören (Scheffczik 2003).

Als spezialisierte Form des TA wurde das Verfahren des *Health Technology Assessment* (HTA, deutsch: Medizintechnikfolgenabschätzung) für die umfangreiche und systematische Bewertung der Auswirkungen entwickelt, die mit der Nutzung einer medizinischen Technologie einhergehen. Bewertet werden dabei insbesondere die Auswirkungen medizinischer Technologie auf das Gesundheitssystem. Untersucht werden hierbei Kriterien wie Wirksamkeit, Sicherheit und Wirtschaftlichkeit sowie ebenfalls soziale, ethische, rechtliche und organisatorische Folgen medizinischer Verfahren. Eine Nutzen-Risiko-Analyse ist dabei ein bedeutender Bestandteil des HTA. Die Resultate des HTA-Verfahrens werden z. B. in HTA-Berichten veröffentlicht, die als Grundlage für die Entscheidungsfindung im Gesundheitssystem fungieren sollen (Goodman 2014; Cochrane Deutschland 2021).

Bereits in den 1970er Jahren wurden in den USA Technikfolgenabschätzungen bei medizinischen Verfahren durchgeführt (Banta 2009). Obwohl ethische Aspekte seit der Entstehung des HTA als bedeutender Bestandteil einer Medizintechnikfolgenabschätzung angesehen wurden und die Relevanz ethischer Aspekte bei der Bewertung einer Technologie immer wieder betont worden ist, fanden in der Realität in vielen durchgeführten Medizintechnikfolgenabschätzungen ethische Probleme häufig nur geringe Beachtung (Reuzel et al. 2004; Hofmann et al. 2015). Entsprechend den traditionellen Bewertungskriterien beim TA hat man sich auch beim HTA häufig auf ökonomische Aspekte der Technologiebewertung beschränkt (Reuzel et al. 2004). Es ist jedoch wichtig zu betonen, dass ein enger Zusammenhang zwischen Technologien und ethischen Aspekten besteht, da die Entwicklung und die Anwendung einer Technologie ethisch problematisch sein können. Insbesondere seit der zunehmenden Bedeutung der Biotechnologie in der Medizin hat die Einführung neuer medizinischer Verfahren eine Reihe ethischer Fragen aufgeworfen. Diese beziehen sich auf mögliche Auswirkungen auf die Gesellschaft, das bisherige Verständnis von Gesundheit und Krankheit sowie die Rolle der Medizin und der Menschenwürde (Reuzel et al. 2004). Auch Eingriffe in Alternsmechanismen gehen mit ethischen Problemen einher, angefangen bei der grundlegenden Frage, ob in das Altern überhaupt eingegriffen werden sollte. Daher sind die medizinethischen Aspekte bei dieser Thematik, mit der sich die hier vorliegende Promotion beschäftigt, von entscheidender Bedeutung.

In dieser Arbeit wird eine Abwägung der Chancen und Risiken zweier Verfahren zur Beeinflussung von Alternsprozessen mit daraus folgender Bewertung der Technologien vorgenommen. Der Schwerpunkt wird dabei auf medizinethische Aspekte gesetzt. Methodisch folgt die Arbeit dem in den vier Phasen der VDI-Richtlinie beschriebenen Vorgehen zur Technikfolgenabschätzung. Die beschriebenen Phasen dienen dabei als Grundgerüst. Das Vorgehen lässt sich daher im Wesentlichen in zwei Schritte unterteilen. Der erste Schritt soll die Abschätzung der Technikfolgen umfassen. Wie bei dem Vorgehen der Technikfolgenabschätzung, so sollen auch hier zunächst mögliche Folgen der sich in der Erforschung oder

Anwendung befindenden Anti-Aging-Ansätze ermittelt werden. Hierbei fällt auf, dass sowohl in der Bezeichnung selbst als auch bei der Definition der Technikfolgenabschätzung zunächst allgemein von Folgen einer Technologie gesprochen wird. Für die Abwägung und Bewertung einer Technologie ist jedoch die Differenzierung zwischen negativ und positiv bewerteten Auswirkungen von Bedeutung. Eine Technologie kann den Anwendenden nutzen oder schaden, wobei der Begriff des Nutzens für Auswirkungen verwendet wird, die als positiv bewertet werden, während mit dem Begriff des Schadens negativ zu bewertende Ereignisse bezeichnet werden (Rippe 2013). Demnach geht es im ersten Schritt dieser Dissertation um die Frage, inwiefern die Anwendung der Anti-Aging-Verfahren mit einem möglichen Schaden oder mit einem möglichen Nutzen einhergehen kann. Beide Begriffe beziehen sich dabei auf Ereignisse bzw. Effekte, bei denen man sicher ist, dass sie eintreten werden (Maio 2002). Bei vielen neuen Technologien und insbesondere auch bei der Anti-Aging-Thematik besteht jedoch häufig ein hohes Maß an Unsicherheit hinsichtlich der damit verbundenen Auswirkungen. Bei der Auseinandersetzung mit Technologien ist daher der Begriff des Risikos von zentraler Bedeutung, der hauptsächlich für Ereignisse verwendet wird, die als negativ zu bewerten sind und mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit auftreten. Es handelt sich damit nicht um sicher eintretende Ereignisse, sondern um die Möglichkeit ihres Eintretens (Maio 2002; Nida-Rümelin 1996). Da auch der Nutzen vieler Anti-Aging-Anwendungen nicht sicher angenommen werden kann, wird hier in der vorliegenden Dissertation im Folgenden nicht allgemein von Folgen, sondern von Chancen und Risiken gesprochen. Um beurteilen zu können, ob die erforschten und angebotenen Anti-Aging-Methoden Chancen mit sich bringen und ob die Anwendungen tatsächlich die von Anti-Aging-Anbietenden beworbenen Effekte bewirken, ist die Ermittlung des Forschungsstandes von Bedeutung. Die in Studien erlangten Forschungsergebnisse liefern dabei wichtige Hinweise auf die Wirksamkeit der untersuchten Verfahren und zeigen Möglichkeiten und Chancen des Einsatzes dieser Forschung auf.

In diesem ersten Schritt wird daher zunächst der aktuelle Forschungsstand zur Hormontherapie und Telomerenforschung als mögliche Technologien zur Beeinflussung von Alterungsprozessen dargestellt. Anschließend werden die Risiken ermittelt, die sich aus den verschiedenen Anti-Aging-Ansätzen in beiden Forschungsbereichen ergeben können. Für die Bewertung einer medizinischen Technologie sind jedoch nicht nur rein medizinische oder wirtschaftliche Auswirkungen von Bedeutung. Nach dem Konzept des HTA sind neben der Erfassung und Bewertung der wissenschaftlich-technischen Aspekte, ebenso soziale und ethische Aspekte von Bedeutung. Zudem geht es darum, Auswirkungen dieser Technologie sowohl auf das Individuum als auch die Gesellschaft zu erfassen. In dieser Arbeit werden daher individuelle und gesellschaftliche Risiken unterschieden. Dieser erste Schritt orientiert sich hier demnach an den ersten beiden Phasen der VDI-Richtlinie zur Technikfolgenabschätzung.



Neben dem Bezug zum Vorgehen der Technikfolgenabschätzung ist für meine Arbeit ebenso die Abgrenzung von einer anderen zu dieser Thematik durchgeführten Technikfolgenabschätzung von Bedeutung. Die Anti-Aging-Thematik war bereits Gegenstand einer Technologiefolgenabschätzung, die im Rahmen der TA-SWISS-Studie von der Genfer Universität unter der Leitung von Astrid Stuckelberger durchgeführt und 2008 unter dem Titel „Anti-Ageing Medicine: Myths and Chances“ (Stuckelberger 2008) veröffentlicht wurde. Es ist daher von Bedeutung, Bezug auf dieses Beispiel der Technikfolgenabschätzung zu nehmen und mein eigenes Vorgehen im Vergleich hierzu abzugrenzen.

Während bei der TA-SWISS-Studie ein Überblick über das gesamte Spektrum an Anti-Aging-Methoden zum damaligen Zeitpunkt erstellt wurde (Stuckelberger 2008), habe ich bei meiner Arbeit den Fokus auf zwei Forschungsbereiche von Anti-Aging-Methoden gelegt, die jeweils genauer analysiert werden. Hierbei ist auch eine zeitliche Komponente von Bedeutung, da es sich bei der Hormontherapie um einen älteren Ansatz handelt, der bereits länger angewendet wird, während die Telomerenforschung zu Anti-Aging-Zwecken einen neueren Ansatz darstellt, der in der TA-SWISS-Studie noch keine wesentliche Beachtung fand. Im Unterschied zur TA-SWISS-Studie steht in dieser Arbeit zudem die Risikothematik der beiden Verfahren im Vordergrund. Des Weiteren wurden im ethischen Teil der TA-SWISS-Studie hauptsächlich allgemeine ethische Fragen und Probleme der Anti-Aging-Medizin thematisiert. Auch in der vorliegenden Promotion wird Bezug auf diese allgemeinen ethischen Aspekte genommen, jedoch werden sie hier auf die beiden konkreten Beispiele der Hormontherapie und Telomerenforschung bezogen.

Im Anschluss an den beschriebenen ersten Schritt der Risikoabschätzung in dieser Dissertation werden in einem zweiten Schritt die Chancen und Risiken der verschiedenen Ansätze beider Forschungsbereiche gegenübergestellt, gegeneinander abgewogen und unter medizinethischen Aspekten beurteilt. Der zweite Schritt soll sich dabei an der dritten und vierten Phase der VDI-Richtlinie zur Technikfolgenabschätzung orientieren.

In der medizinethischen Debatte um die Auswirkungen einer medizinischen Technologie und ihrer Bewertung bedient man sich häufig ethischer Prinzipien (Droste et al. 2010). Dabei werden häufig die vier Prinzipien nach Beauchamp und Childress, die sie in ihrem Buch „Principles of Biomedical Ethics“ 1979 veröffentlichten und die heute als die klassischen Prinzipien der Medizinethik angesehen werden, für ethische Bewertungen herangezogen. Dazu gehören das Prinzip der Autonomie, das Prinzip der Schadensvermeidung, das Prinzip des Wohlergehens und das Prinzip der Gerechtigkeit (Beauchamp und Childress 2001). Auch in der Literatur, die sich mit der Anti-Aging-Thematik ethisch auseinandergesetzt hat, ist Bezug auf diese Prinzipien genommen worden (Spindler 2014). Nach dem Prinzip der Autonomie hat jede Person das Recht gemäß ihren eigenen Vorstellungen und Ansichten eigenständig zu entscheiden und zu handeln. Dieses Prinzip umfasst sowohl den Respekt vor der Autonomie der Individuen als auch deren Recht auf Selbstbestimmung. Von Bedeutung hierbei ist das informierte Einverständnis der Individuen. Demnach darf ein diagnostischer

oder therapeutischer Eingriff nur nach vorheriger Einwilligung durch die Patient\*innen durchgeführt werden. Voraussetzung für das informierte Einverständnis ist dabei, dass die Patient\*innen zuvor über den jeweiligen Eingriff ausreichend aufgeklärt worden sind, die Aufklärung verstanden und anhand dieser Information freiwillig und eigenständig diesem Eingriff zugestimmt haben (Marckmann 2000; Droste et al. 2003). Das Prinzip des Nichtschadens basiert auf dem traditionellen ärztlichen Grundsatz, dass Ärzt\*innen den Patient\*innen keinen Schaden zufügen dürfen (Marckmann 2000). Keiner einzigen Person darf ein unzumutbares Leid auferlegt werden. Schädigende Eingriffe sollen im Einklang mit diesem Prinzip möglichst vermieden bzw. unterlassen werden (Droste et al. 2003). Das Prinzip des Wohlergehens beinhaltet die Forderung an Mediziner\*innen, vorhandenes Leid, das durch Krankheiten und Beschwerden verursacht werden kann, zu behandeln oder zu lindern und die Gesundheit und das Wohlbefinden der Patient\*innen aktiv zu fördern (Droste et al. 2003). Das Prinzip der Gerechtigkeit umfasst schließlich die Forderung nach gerechter Verteilung von Gesundheitsleistungen und den gerechten Zugang zu diesen.

Da für das Erreichen des Nutzens einer bestimmten medizinischen Behandlung oftmals jedoch gewisse, mit dem Eingriff verbundene Risiken eingegangen werden müssen, kann es hier zum Konflikt zwischen dem Prinzip des Wohlergehens und dem des Nichtschadens kommen. Nutzen und Risiken müssen bei der Entscheidung, einen bestimmten Eingriff durchzuführen, daher sorgfältig gegeneinander abgewogen werden (Ove Hansson 2004). Für die Bestimmung des Verhältnisses zwischen Nutzen und Schaden ist dabei der Grundsatz der Verhältnismäßigkeit von Bedeutung, nach dem die positiven Wirkungen einer Behandlung die negativen Wirkungen überwiegen sollen (Droste et al. 2003). Der Philosoph Sven Ove Hansson nennt für das Abwägen der Chancen und Risiken in Analogie dazu das sogenannte *basic risk-weighing principle* als Grundprinzip der Risiko-Nutzen-Abwägung, nach dem ein Risiko ausschließlich dann akzeptiert werden kann, wenn es von einem größeren Nutzen überwogen wird (Ove Hansson 2004). Dieses Prinzip nimmt damit Bezug auf die Frage nach der Akzeptabilität bzw. Zumutbarkeit eines Risikos, d. h. die Frage danach, wann und unter welchen Bedingungen ein Risiko akzeptiert werden kann. Dieses Grundprinzip der Risiko-Nutzen-Abwägung kann dabei auf unterschiedliche Arten ausgelegt werden. Hansson unterscheidet drei Varianten, die er als *collectivist risk-weighing principle*, *individualist risk-weighing principle* und *hybrid risk-weighing principle* bezeichnet (Ove Hansson 2004). Entsprechend dem kollektivistischen Prinzip ist ein Verfahren akzeptabel, wenn die Gesamtheit aller individuellen Nutzen gegenüber der Gesamtheit aller individuellen Risiken überwiegt. Danach wäre es legitim, wenn ein Nutzen auf gesellschaftlicher Ebene die Summe der Risiken überwiegt, auch wenn das bedeutet, dass der Nutzen für einige wenige Betroffene nicht deren individuelles Risiko überwiegen muss. Im Gegensatz dazu gilt nach dem individualistischen Prinzip ein Verfahren als akzeptabel, wenn der Nutzen für jede einzelne Person, dass jeweilige Risiko für diese Person überwiegt (Ove Hansson 2004). Das sogenannte *hybrid risk-weighing principle*

stellt eine Mischform der ersten beiden Varianten dar. Es geht davon aus, dass eine Intervention insoweit akzeptiert werden kann, wie das damit einhergehende Risiko für jede einzelne Person von der Gesamtheit der Nutzen überwogen wird (Ove Hansson 2004).

Für die Abwägung der Chancen und Risiken sowie die abschließende Bewertung der Ansätze zur Einflussnahme in Alternsprozesse finden diese Prinzipien in der vorliegenden Dissertation Anwendung. Bei der Ermittlung der Risiken wird zwischen individualethischen, zu denen auch die medizinischen Risiken gehören, und gesellschaftlichen Risiken unterschieden. Bei diesem zweiten Schritt der Dissertation sollen zunächst die Chancen, die sich aus dem Forschungsstand der beiden Forschungsbereiche ergeben kritisch diskutiert werden. Auf der individualethischen Ebene geht es dabei um die Frage, ob die untersuchten Anti-Aging-Methoden das individuelle Wohlergehen fördern und zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen können, während es auf der gesellschaftlichen Ebene darum geht zu diskutieren, ob diese Methoden mögliche Chancen für die Gesellschaft mit sich bringen. Anschließend sollen die Chancen und Risiken gegenübergestellt und gegeneinander abgewogen werden. Die Abwägung der Chancen und Risiken, sowie die anschließende Bewertung der Ansätze zur Altersbeeinflussung sollen dabei unter Berücksichtigung der klassischen medizinethischen Prinzipien und der genannten Grundsätze der Risiko-Nutzen-Abwägung nach Ove Hansson erfolgen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Aktueller Stand zum Nutzen und Anwendungsmöglichkeiten der Hormontherapie für Eingriffe in Alternsvorgänge

Bei der Hormonersatztherapie handelt es sich allgemein um eine Behandlung mit Hormonpräparaten (Pschyrembel 2004). Mithilfe dieser Präparate sollen bestimmte fehlende oder vermindert gebildete Hormone, die im menschlichen Körper natürlicherweise vorkommen, ersetzt und damit ein möglicher Hormonmangel ausgeglichen werden. Hormone sind als chemische Botenstoffe maßgeblich an der Übertragung von Informationen zwischen Organen und Geweben beteiligt. Sie werden in endokrinen Drüsen gebildet und in der Regel in die Blutbahn freigesetzt (Linnemann und Kühl 2003).

Die Hormone gelangen über die Blutbahn zu ihren jeweiligen Ziel- oder Erfolgsorganen, binden dort an spezifische Rezeptoren und übermitteln auf diese Weise ihre Informationen an die Zielorgane. Aus dieser Informationsübertragung resultieren bestimmte Wirkungen auf einzelne Organsysteme oder den gesamten Organismus. Die Gesamtheit der Zellen, Gewebe und Organe, die für die Produktion und Freisetzung der Hormone verantwortlich sind, wird als endokrines System bezeichnet (Linnemann und Kühl 2003).

Das endokrine System ist hierarchisch strukturiert: Die oberste Schaltstelle bildet der Hypothalamus im Gehirn, in dem bestimmte Hormone gebildet und an die Hypophyse, die Hirnanhangsdrüse, als zweite Schaltstelle geschickt werden. Die Hypophyse schüttet daraufhin Hormone aus, mit denen Drüsen der Peripherie (z. B. Schilddrüse, Nebennierenrinde und Keimdrüsen) gesteuert werden. Die peripheren Drüsen geben auf diesen Impuls hin die Endhormone frei, die das jeweilige Zielorgan erreichen und hier ihre Wirkung entfalten (Linnemann und Kühl 2003). Hypothalamus, Hypophyse und die peripheren endokrinen Drüsen bilden einen endokrinen Regelkreis, über den die Konzentration bestimmter Hormone im Blut konstant gehalten werden. Bei einem Hormonüberschuss können die übergeordneten Schaltstellen (Hypophyse und Hypothalamus) über eine negative Rückkopplung gehemmt werden, so dass sie daraufhin weniger Hormone freisetzen. Bei erniedrigten Hormonkonzentrationen setzen Hypothalamus und Hypophyse hingegen mehr Hormone frei, die wiederum die peripheren Drüsen zu einer gesteigerten Hormonausschüttung anregen (Linnemann und Kühl 2003). Bestimmte Faktoren können diesen Regelkreis in seiner Funktion stören, so dass Schwankungen der Hormonkonzentrationen nicht mehr ausgeglichen werden und es zu Hormonüberschuss- oder Hormonmangelzuständen kommen kann, die sich für das Individuum in vielfältigen Beschwerden äußern können. Solche Einflüsse können Erkrankungen wie z. B. Hypophysentumoren oder iatrogene Schädigungen bei Operationen und Bestrahlung sein. Aber auch altersassoziierte Veränderungen können das endokrine System beeinflussen. In der Medizin hat man sich das Ziel gesetzt, Beschwerden zu behandeln,

die mit einem Hormonmangel einhergehen, indem man das fehlende Hormon mit von außen zugeführten Hormonpräparaten ersetzt.

In der Anti-Aging-Medizin gründet die Idee der Hormonersatztherapie vor allem in der Beobachtung, dass bestimmte Hormone mit steigendem Lebensalter vom Körper vermindert produziert und freigesetzt werden (Samaras et al. 2014; Stuckelberger 2008). Mithilfe der Hormontherapie sollen die mit dem Alter vermindert gebildeten Hormone ersetzt, ein möglicher Hormonmangel ausgeglichen oder verhindert und auf diese Weise der Alterungsprozess beeinflusst werden. Als mögliche Anti-Aging-Hormone sind dabei häufig das humane Wachstumshormon, DHEA sowie männliche und weibliche Geschlechtshormone wie Testosteron und Östrogene vorgeschlagen worden (Samaras et al. 2014). Die physiologischen Eigenschaften dieser Hormone, medizinische Indikationen für eine Hormonbehandlung und Ergebnisse aus Studien und Forschung zum möglichen Nutzen der Hormone als Anti-Aging-Behandlung werden im Folgenden dargestellt.

### **3.1.1 Das Wachstumshormon (GH) und seine Bedeutung für die Anti-Aging-Forschung**

Das Wachstumshormon (GH, *growth hormone*) ist an der Steuerung zahlreicher Wachstums- und Stoffwechselforgänge im Organismus beteiligt und hat insbesondere in den 2000ern Beliebtheit in der Anti-Aging-Therapie erlangt (Stuckelberger 2008). Obwohl GH für einige wenige medizinische Indikationen als Medikament zugelassen ist, wie z. B. für die Behandlung von Minderwuchs bei Kindern und für die Behandlung eines nachgewiesenen Hormonmangels bei Erwachsenen, fand es auch bei gesunden Erwachsenen eine breite Anwendung als Anti-Aging-Mittel oder bei Sportler\*innen zur Steigerung ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit (Stuckelberger 2008).

Die Bildung und Freisetzung des GH erfolgt im Hypophysenvorderlappen und wird durch das stimulierende Hormon Somatoliberin (GHRH, *growth hormone releasing hormone*) und das hemmende Hormon Somatostatin aus dem Hypothalamus reguliert. Die Sekretion ist vom Tagesrhythmus und Lebensalter abhängig (Linnemann und Kühl 2003). Sie steigt in der Kindheit an und ist in der Pubertät am stärksten ausgeprägt. Ab dem 20. Lebensjahr nimmt sie pro Lebensjahrzehnt um ca. 14% ab und wird bei vielen Menschen nach dem 60. Lebensjahr vollständig eingestellt, was auch als Somatopause bezeichnet wird (Lerchl et al. 2001). Die Hormonproduktion wird zudem über die Blutglucosekonzentration reguliert. Bei einer Hypoglykämie (niedriger Glucosekonzentration) wird die Bildung des GHRH angeregt und dieses stimuliert wiederum die Bildung von GH (Kächler 2005).

Zu den wichtigsten Funktionen zählt die Förderung des Längenwachstums der Knochen im Kindesalter. Dabei ist es von großer Bedeutung, dass die Bildung und Freisetzung von GH gleichmäßig während der kindlichen Entwicklung erfolgt, da ein Hormonmangel infolge einer zu geringen Produktion oder eines verminderten Ansprechens der Zielzellen auf das

Hormon in einem Minderwuchs resultiert (Kächler 2005; Pschyrembel 2004). Eine Überproduktion führt im Kindesalter hingegen zu einem beschleunigten Wachstum der Knochen, das in einem Riesenwuchs (Gigantismus) resultieren kann (Chapman 2019). Das Längenwachstum der Knochen geht von den Wachstumsfugen, den Wachstumszonen des kindlichen Knochens, aus (Lippert 2003). Bei Erwachsenen sind die Wachstumsfugen geschlossen und vollständig verknöchert, so dass es hier im Fall einer GH-Überproduktion zu einem übermäßigen Wachstum an nicht verknöcherten Bereichen des Schädels und der Akren wie z. B. der Hände, Füße, des Kinns und der Nase kommt. Zusätzlich tritt eine Vergrößerung der inneren Organe z. B. Leber, Milz, Niere und Herz auf, was zu schweren Folgeerkrankungen wie z. B. Herzinsuffizienz durch Hypertrophie, Rhythmusstörungen oder Herzklappenerkrankungen führen kann. Dieses übermäßige Wachstum wird als Akromegalie bezeichnet. In über 90% der Fälle ist die Ursache ein gutartiger Tumor der Hypophyse, durch den die Drüse unkontrolliert GH ausscheidet (Chanson und Salenave 2008).

Die wachstumsfördernde Wirkung wird jedoch nicht allein durch das Hormon, sondern ebenso über die Somatomedine vermittelt. Hierbei handelt es sich insbesondere um die Peptide IGF-1 und IGF-2, die aufgrund ihrer Strukturähnlichkeit zum Insulin auch als *Insulin-like growth factors* (IGF) bezeichnet werden (Linnemann und Kühl 2003). GH bindet an Zielorganen wie Leber und Nieren an bestimmte Rezeptoren und stimuliert darüber die Bildung und Freisetzung der Somatomedine. Diese fördern die Aktivität der Knorpelzellen und führen so zu einer Vergrößerung der Wachstumsfuge am Knochen. Auf diese Weise wird das Längenwachstum der Knochen angeregt. Zusätzlich unterstützen die Somatomedine das Wachstum von Organen (Kächler 2005; Pschyrembel 2004). Beim Erwachsenen ist GH in erster Linie für die Bereitstellung und Mobilisation von Energie- und Leistungsreserven verantwortlich. Es fördert die Fettverdauung (Lipolyse) durch Freisetzung von Fettsäuren aus dem Fettgewebe. Durch Stimulation der LDL-Rezeptoren der Leber wird das LDL-Cholesterin vermehrt aus dem Blut in die Leber aufgenommen (Kächler 2005; Pschyrembel 2004). Das Hormon erhöht darüber hinaus den Blutzuckerspiegel, indem es die Neubildung von Glukose in der Leber, die Gluconeogenese, anregt und den Glukoseabbau hemmt. Es zeigt damit eine dem Insulin entgegengesetzte Wirkung, so dass man hier von einem diabetogenen Effekt spricht (Linnemann und Kühl 2003). Des Weiteren fördert GH den Knochen- und Muskelaufbau durch eine vermehrte Aufnahme von Aminosäuren, aus denen Proteine gebildet werden, in diese Organe und hat damit eine anabole Wirkung.

Parallel zu der Abnahme der Hormonbildung im Alter kommt es zu bestimmten Veränderungen im Körper, die mit einer verminderten GH-Konzentration in Verbindung gebracht werden. Hierzu zählen insbesondere eine abnehmende Knochendichte, Muskelmasse und Muskelkraft sowie eine Zunahme des Körperfettanteils und Veränderungen im Fettstoffwechsel (Hersch und Merriam 2008). Der Verlust an Muskelmasse kann mit schweren funktionellen Einbußen einhergehen. Ältere Menschen werden dadurch zunehmend schwächer und gebrechlicher. Als Folge kann es zu vermehrten Stürzen mit Komplikationen wie z. B.

schweren Knochenbrüchen kommen, die durch eine verminderte Knochendichte noch zusätzlich begünstigt werden.

Bereits seit den 60er Jahren wurde humanes Wachstumshormon (hGH) zur Behandlung von Minderwuchs bei Kindern eingesetzt, wenn dieser durch einen GH-Mangel bedingt war. Das aus den Hypophysen Verstorbener bezogene GH stand jedoch im Verdacht, kontaminierte Prionen zu übertragen, die zum Ausbruch der Creutzfeld-Jakob-Erkrankung führen (Gharib et al. 2003). Tierisches Hormon konnte nicht verwendet werden, da es beim Menschen keine Wirkung zeigt (Linnemann und Kühl 2003). Dieses Problem konnte gelöst werden, als seit 1985 die Möglichkeit bestand, humanes Wachstumshormon gentechnologisch herzustellen (Gharib et al. 2003).

Die amerikanische Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelzulassungsbehörde (FDA) hatte die GH-Ersatztherapie für bestimmte Indikationen zunächst bei Kindern zugelassen. 1996 erfolgte die Zulassung einer GH-Therapie ebenfalls für Erwachsene mit einem nachgewiesenen GH-Mangel (Stuckelberger 2008). In Deutschland wird Wachstumshormon als verschreibungspflichtiges Arzneimittel geführt. Vom Gemeinsamen Bundesausschuss wurden 1996 im Rahmen der Arzneimittelrichtlinie Therapiehinweise zum Wachstumshormon beschlossen (Arzneimittel-Richtlinie/ Anlage 4 (Therapiehinweise) 1996).

Zu den Indikationen für die Anwendung bei Kindern zählt Minderwuchs durch fehlende oder unzureichende Ausschüttung von körpereigenem GH, sowie infolge eines Ullrich-Turner-Syndroms, Prader-Willi-Syndroms oder bei chronischer Niereninsuffizienz und ein durch eine intrauterine Wachstumsverzögerung bedingter Minderwuchs (Gharib et al. 2003). Bei Erwachsenen ist die Substitutionstherapie bei einem ausgeprägten, nachgewiesenen GH-Mangel zugelassen. Bei Ersterkrankung im Erwachsenenalter wird die Therapie bei Vorliegen eines schweren GH-Mangels infolge einer Erkrankung von Hypothalamus oder Hypophyse durchgeführt, wenn ein Mangel an mindestens einem weiteren Hormon besteht (ausgenommen Prolaktin). Wurde bereits im Kindesalter mit Wachstumshormon behandelt, muss vor Wiederaufnahme der Therapie im Erwachsenenalter ein Mangel erneut diagnostisch verifiziert werden (Arzneimittel-Richtlinie/ Anlage 4 (Therapiehinweise) 1996; Kann 2003). Für andere Anwendungsbereiche gibt es bisher keine Zulassung. Kontraindiziert ist eine GH-Therapie bei Patient\*innen mit Hinweisen auf eine aktive Tumorerkrankung, Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, bei Patient\*innen mit schweren akuten Erkrankungen sowie bei der proliferativen Retinopathie (Pshyrembel online 2020; Kann 2003)

Der krankhafte Wachstumshormonmangel und vor allem die günstigen Effekte der Hormonersatztherapie werden häufig als Vorbild für die GH-Anwendung bei älteren Personen als Anti-Aging-Mittel verwendet. Daher ist dieses Erkrankungsbild bei der Bearbeitung dieser Thematik von Bedeutung und wird hinsichtlich der klinischen Symptome und der mit einer Hormonbehandlung einhergehenden Therapieerfolge im Folgenden genauer erläutert.

Während sich ein Wachstumshormonmangel bei Kindern im Wachstumsalter in erster Linie negativ auf das Längenwachstum der Knochen auswirkt und in einem Minderwuchs resultiert, führt es bei betroffenen Erwachsenen zu Veränderungen in der Körperzusammensetzung – hiervon sind insbesondere die Muskel- und Fettgewebsverteilung, sowie die Knochendichte betroffen – und zu Veränderungen in der Verteilung der Blutfette mit Auswirkungen auf das kardiovaskuläre Risiko (Gupta 2011; Herold 2019). Darüber hinaus sind psychologische Beeinträchtigungen wie ein Verlust an Energie und Leistungsfähigkeit, an Interesse für Hobbies und bisherigen Tätigkeiten, soziale Isolierung, leichte Depressionen und Störungen der Sexualität beschrieben worden (Cook et al. 2000). Man bezeichnet diesen GH-Mangel bei Erwachsenen im Englischen als *Adult Growth Hormone Deficiency* (Hersch und Merriam 2008). Häufig handelt es sich hierbei um einen organisch bedingten Hormonmangel bei Vorliegen einer Schwäche oder ungenügender Leistung des Hypophysenvorderlappens (Insuffizienz), die durch Tumoren oder nach Bestrahlung und Operationen der Hypophyse entstehen kann (Kann 2003). Andere Ursachen sind z. B. Traumata, Sarkoidose, Infektionen oder genetische Anomalien. In seltenen Fällen kann der Mangel auch idiopathisch ohne eine bekannte Ursache bedingt sein (Gupta 2011). Die Betroffenen leiden unter einer Verminderung der Muskelmasse und damit auch unter verminderter Muskelkraft und reduzierter Leistungsfähigkeit. Zugleich kommt es bei den Betroffenen zu einer Zunahme der Fettgewebsmasse. Insbesondere das Unterhautfettgewebe und das Fettgewebe im Bauchraum, das als viszerales Fettgewebe bezeichnet wird und die Organe umgibt, nehmen zu. Dies resultiert häufig in einer zentralen Fettleibigkeit. Die Knochendichte ist häufig vermindert und damit das Risiko von Osteoporose und Knochenbrüchen als Komplikationen erhöht (Gupta 2011). Eine Verschiebung in der Zusammensetzung der Blutfette äußert sich in einem Anstieg der Triglyzeride und des ungünstigeren LDL-Cholesterins, das einen Risikofaktor für Arteriosklerose darstellt, gleichzeitig kommt es zu einem Abfall des vorteilhaften HDL-Cholesterins, welches eine gefäßschützende Funktion besitzt. In der Medizin werden niedrige LDL- und möglichst hohe HDL-Werte angestrebt. Damit soll das Risiko einer Arteriosklerose vermindert werden. Diese stellt ihrerseits wiederum einen wichtigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen dar, die zum Herzinfarkt oder Schlaganfall führen können. Auch die zentrale Fettleibigkeit gilt als Risikofaktor für Herzerkrankungen (Dill und Hamm 2009).

Insgesamt lässt sich feststellen, dass ein GH-Mangel die Morbidität erhöht und damit auch die Lebensqualität beeinträchtigt. Aufgrund des erhöhten Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen wird vermutet, dass die Lebenserwartung bei Betroffenen ohne Behandlung ebenfalls vermindert ist (Gupta 2011). Ziel einer GH-Therapie ist es daher, die Beschwerden des GH-Mangels zu lindern und dadurch die Lebensqualität der Patient\*innen zu steigern. Die Konzentration des IGF-1 soll mit Hilfe dieser Therapie auf altersentsprechende Normwerte angehoben werden. Da viele Wirkungen des Hormons auf den Körper über IGF-1 vermittelt werden, soll ein Anstieg des IGF-1 eine Verbesserung bei der proportionalen Verteilung der Körperzusammensetzung zugunsten der Muskelmasse, verbesserte Werte des



Fettstoffwechsels und ein vermindertes Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen bewirken. In Studien an Erwachsenen mit einem GH-Mangel konnten günstige Wirkungen auf die Muskel- und Körperfettmasse, sowie deren Verteilung beobachtet werden. Darüber hinaus wurde auch eine Zunahme der Knochendichte im Oberschenkel und Lendenwirbelsäule verzeichnet. Bei den metabolischen Parametern waren das Gesamtcholesterin und LDL erniedrigt, während das HDL anstieg. Es zeigten sich erhöhte Blutzuckerwerte, jedoch eine Verminderung des HBA1C-Wertes (Götherströmm et al. 2001; Hoffman et al. 2004). Ebenfalls von Interesse waren die Auswirkungen einer Hormontherapie auf Lebensqualität und die Inanspruchnahme von medizinischen Leistungen. Anhand von Fragebögen konnten eine Abnahme der Anzahl an Arztbesuchen und Liegetagen im Krankenhaus sowie eine Verbesserung der Lebensqualität ermittelt werden (Hernberg-Stahl et al. 2001).

Da die Substitution von hGH bei Erwachsenen mit nachgewiesenem Hormonmangel die Konzentrationen an GH und IGF-1 wieder auf altersentsprechende Werte anheben und einhergehende körperliche Beeinträchtigungen abmildern und bessern kann, entstand das Vorhaben, dieses Hormon ebenfalls älteren Erwachsenen mit einer altersassoziierten GH-Abnahme zu verabreichen und damit seine mögliche Wirkung als Anti-Aging-Hormon zu untersuchen (Rudman et al. 1990). Die Annahmen über seine möglichen Anti-Aging-Wirkungen stützen sich im Wesentlichen auf zwei Aspekte: Zum einen nimmt die GH-Produktion wie beschrieben im Laufe des Lebens ab, wobei die Abnahme der Hormonkonzentrationen so gravierend ist, dass die bei älteren Personen gemessenen Mengen an IGF-1 so niedrig sind wie bei Patient\*innen mit einem gesicherten GH-Mangel (Samaras et al. 2014). Zum anderen weisen die Symptome eines hypophysär bedingten GH-Mangels bei Erwachsenen jüngeren oder mittleren Alters eine bedeutende Ähnlichkeit mit den Veränderungen auf, die auch für den menschlichen Alterungsprozess charakteristisch sind (de Boer et al. 1995; Samaras et al. 2014). Zu diesen Veränderungen zählen der Anstieg der Körperfettmasse und eine Reduktion der Muskelmasse, kognitive und psychologische Beeinträchtigungen, Veränderungen der Haut und Knochendichte sowie kardiovaskuläre Auswirkungen (Hersch und Merriam 2008). Diese Aspekte trugen maßgeblich zu der großen Beliebtheit und verbreiteter Anwendung des hGH in der Anti-Aging-Medizin bei. In Anbetracht der wissenschaftlichen Studienlage sind die Wirkungen von GH auf Langlebigkeit und den Alternsprozess jedoch umstritten (Samaras et al. 2014).

### **3.1.1.1 Untersuchungen zur Mortalität und Langlebigkeit**

Untersuchungen zu Wirkungen von GH auf die Lebensdauer und Sterblichkeit zeigen widersprüchliche Ergebnisse. In Studien mit Tieren wurden eher verminderte Konzentrationen an GH und IGF-1 mit einer Erhöhung der durchschnittlichen und maximalen Lebensdauer in Verbindung gebracht (Giordano et al. 2008). So zeigten gentechnisch veränderte Mäuse, die eine GH-Resistenz oder einen GH-Mangel aufwiesen, eine erhöhte Lebensdauer (Bartke et al. 2001). Weibliche Mäuse, bei denen das Gen für den IGF-1-Rezeptor inaktiviert wurde

(sogenannte Knockout-Mäuse), hatten eine um 33% erhöhte Lebensspanne gegenüber Mäusen vom Wildtyp (Holzenberger et al. 2003). In einer Studie mit Hamstern, die an einer Kardiomyopathie litten und mit GH behandelt wurden, zeigte sich in der mit GH behandelten Gruppe eine erhöhte Sterblichkeit (Marleau et al. 2002). Als mögliche Erklärung für die Verbindung zwischen niedrigen GH- bzw. IGF-1-Konzentrationen und erhöhter Lebensdauer wurden eine erhöhte Insulinsensitivität sowie geringerer oxidativer Stress und eine erhöhte Stressresistenz in Betracht gezogen, die mit niedrigen GH-Konzentrationen einhergehen und zu einem längeren Überleben beitragen können (Bartke 2005; Samaras et al. 2014).

Im Gegensatz dazu gab es auch Studien, in denen sich eine GH-Behandlung durchaus günstig auf die Lebensdauer auswirkte. Khansari und Gustad (1991) behandelten 26 ältere Mäuse über 12 Wochen mit subkutanen GH-Injektionen. Sie stellten fest, dass nach diesem Zeitraum bereits 16 von 26 unbehandelten Mäusen aus der Kontrollgruppe verstorben waren, unter den behandelten Mäusen dagegen lediglich zwei Tiere. Nach vierwöchiger Pause wurde die Behandlung für weitere sechs Wochen fortgeführt. Während in dieser Zeit ein Tier aus der Gruppe der behandelten Mäuse verstarb, war die Kontrollgruppe nicht mehr vorhanden. Die Untersuchenden schlossen aus ihren Ergebnissen, dass eine längerfristige niedrigdosierte GH-Therapie das Leben verlängern könnte (Khansari und Gustad 1991). Transgene Mäuse, bei denen ein Überschuss an GH herbeigeführt wurde, zeigten hingegen eine deutlich reduzierte Lebensspanne (Wolf et al. 1993).

In Studien zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen GH und Sterblichkeit bei Menschen gab es ebenfalls uneinheitliche und widersprüchliche Resultate. Eine Studie, in der die Auswirkungen eines unbehandelten GH-Mangels auf die Lebensspanne untersucht wurden, fand heraus, dass Personen, die an einem genetisch bedingten GH-Mangel litten und zu keiner Zeit mit einer GH-Therapie behandelt worden waren, eine signifikant kürzere mittlere Lebensdauer aufwiesen als deren nicht betroffene Geschwister (Besson et al. 2003). In einer Langzeitstudie mit 376 gesunden älteren Männern im Alter zwischen 73 und 94 Jahren zeigte sich, dass die Männer mit dem niedrigsten Anteil an biologisch aktivem IGF-1 eine höhere Sterblichkeit gegenüber der Gruppe mit dem höchsten IGF-1-Anteil hatten. Die Gruppe mit dem höchsten Anteil an bioaktivem IGF-1 wies hingegen eine längere Lebenszeit und ein geringeres kardiovaskuläres Risiko auf (Brugts et al. 2008). Andere retrospektive Studien beschrieben zudem eine erhöhte Sterblichkeitsrate bei Patient\*innen mit Hypophyseninsuffizienz (Gazzaruso et al. 2014). Sowohl ein schwerer GH-Mangel als auch ein GH-Überschuss wie bei der Akromegalie sind mit einer verminderten Lebenserwartung assoziiert worden (Giordano et al. 2008).

Im Gegensatz dazu wurde bei Personen aus Ecuador mit Mutationen im GH-Rezeptorgen, die zu schwerem Mangel an GH-Rezeptoren und IGF-1 führen, eine verminderte Häufigkeit an Krebserkrankungen und Diabetes mellitus beobachtet, was auf eine erhöhte Insulinsensitivität und verbesserte antioxidative Fähigkeiten bei diesen Personen zurückgeführt wurde (Guevara-Aguirre et al. 2011). Andere Untersuchungen bei Personen mit einem GH-Mangel

beschrieben ebenfalls ein geringeres Risiko für Arteriosklerose (Menezes Oliveira et al. 2006), Krebserkrankungen (Shevah und Laron 2007) sowie eine lange Lebenserwartung von 80 bis 90 Jahren (Laron 2005).

Anhand der vorliegenden Studienlage scheint der Zusammenhang zwischen GH und Langlebigkeit nicht eindeutig geklärt zu sein. Obwohl sich eine niedrig dosierte GH-Behandlung bei Tieren günstig auf deren Überleben auswirkte, gab es eine Reihe von Studien, die niedrige Konzentrationen an GH und IGF-1 mit Langlebigkeit in Verbindung brachten, während ein Hormonüberschuss die Lebensdauer verkürzte. Bei Studien mit menschlichen Probanden wurde sowohl ein genetischer oder krankheitsbedingter GH-Mangel als auch ein Hormonüberschuss mit einer kürzeren Lebensspanne assoziiert. Zudem zeigte sich bei gesunden Älteren eine Korrelation zwischen niedrigen IGF-1-Konzentrationen und kürzerer Lebensdauer sowie höheren IGF-1-Konzentrationen und einer längeren Lebensspanne. Es gab jedoch auch Studien, die einen GH-Mangel mit einem erniedrigten Risiko für altersassoziierte Erkrankungen und einer längeren Lebensspanne in Verbindung brachten.

### **3.1.1.2 Auswirkungen der Konzentrationsabnahme von GH auf den Alternsprozess und altersassoziierte Erkrankungen**

Sowohl GH als auch IGF-1 werden als relevant für die Aufrechterhaltung der kognitiven Funktionen angesehen. Dem IGF-1 wurden günstige Effekte wie eine Verbesserung der Neurogenese und Durchblutung des Gehirns, schützende Wirkung vor oxidativem Stress und Verbesserung des Glukosestoffwechsels zugesprochen. Eine Abnahme der somatotropen Hormone wurde hingegen mit Beeinträchtigungen des Kurzzeitgedächtnisses und der exekutiven Hirnfunktionen in Verbindung gebracht, die die Planung, Problemlösung, Handlungskontrolle sowie Steuerung von Motivation und Emotionen umfassen. Der alterskorrelierte Mangel an IGF-1 und die verminderte GH-Sekretion wurden zudem mit der Degeneration von Neuronen und Demenz assoziiert (Sattler 2013). Bellar et al. (2011) fanden in ihrer Studie mit gesunden älteren Personen einen Zusammenhang zwischen IGF-1-Konzentrationen im Blut und höheren kognitiven Fähigkeiten in Bezug auf Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit und exekutive Hirnfunktionen. In einer Studie mit 186 Teilnehmern im Alter zwischen 55 und 80 Jahren wurden höhere IGF-1 Konzentrationen zudem mit einer besseren Erhaltung bzw. einem geringeren Abbau kognitiver Fähigkeiten assoziiert (Kalmijn et al. 2000).

Auch der als Sarkopenie bezeichnete Muskelabbau im höheren Alter wurde mit abnehmenden Konzentrationen an GH und IGF-1 in Zusammenhang gebracht. Es wurde angenommen, dass die mit zunehmendem Alter sinkenden Hormonkonzentrationen sich negativ auf Muskelmasse, Muskelkraft und Funktionalität auswirken und dadurch die mit der Sarkopenie einhergehende Gebrechlichkeit fördern könnten (Giovannini et al. 2008). Bezüglich des in höherem Lebensalter gesteigerten Risikos, an Osteoporose zu erkranken, wurden niedrige Konzentrationen an IGF-1 mit einer geringeren Knochendichte in Untersuchungen mit männlichen Probanden assoziiert (Rucker et al. 2004; Gillberg et al. 2002).

Auch eine Verbindung zwischen GH und kardiovaskulären Erkrankungen, die ebenfalls gehäuft im höheren Alter auftreten, konnte in Studien beobachtet werden. So wurden ein GH-Mangel sowie erniedrigte IGF-1-Konzentrationen mit einem erhöhten Risiko für Störungen des Endothels, Beeinträchtigungen des koronaren Blutflusses, der koronaren Herzkrankheit (KHK) sowie dem erhöhten Risiko für Herzinfarkte und Schlaganfälle assoziiert (Sattler 2013). Darüber hinaus konnten Verbindungen zwischen abnehmenden GH-Konzentrationen und einigen kardiovaskulären Risikofaktoren beobachtet werden. In einer Studie mit insgesamt 102 normal- und übergewichtigen männlichen und weiblichen Probanden wurden niedrige GH-Spiegel mit Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Fettleibigkeit, höheren Nüchternblutglukosespiegeln, höheren Mengen an LDL-Cholesterin, niedrigen Mengen an HDL-Cholesterin sowie erhöhtem CRP (Entzündungswert) assoziiert (Makimura et al. 2009). Menezes Oliveira et al. (2006) beobachteten in ihrer Studie mit 22 Probanden mit GH-Mangel und 22 gesunden Teilnehmern, dass die vom GH-Mangel betroffenen Teilnehmer eine erhöhte abdominale Fettleibigkeit, höhere Konzentrationen an Gesamtcholesterin und LDL sowie erhöhte CRP-Level aufwiesen, jedoch trotz dieses negativen kardiovaskulären Risikoprofils nicht an verfrühter Arteriosklerose litten.

Überwiegend wurden demnach abnehmende Konzentrationen an GH und IGF-1 im höheren Alter mit einer Reihe altersbedingter Veränderungen und Erkrankungen assoziiert, was zu der Annahme führte, dass diese Veränderungen über die Erhöhung der GH-Konzentration im höheren Alter günstig beeinflusst werden könnten und das Auftreten bestimmter Erkrankungen hinausgezögert oder verhindert werden könnte.

### **3.1.1.3 Wirkungen einer GH-Behandlung auf den Bewegungsapparat und Stoffwechselprozesse**

Um den Einfluss von GH auf alterskorrelierte Veränderungen im Körper untersuchen zu können und dadurch Hinweise auf einen Nutzen als Anti-Aging-Methode zu erhalten, wurden Studien mit älteren Personen durchgeführt, denen über einen bestimmten Zeitraum GH subkutan verabreicht wurde. Überwiegend wurden in diesen Studien seit den 1990er Jahren Wirkungen einer Hormonbehandlung auf den Anteil an Muskelmasse bzw. Fettmasse, Muskelkraft, Funktionalität und Knochendichte – sogenannte muskuloskelettale Parameter, die den Bewegungsapparat betreffen – untersucht sowie Wirkungen auf Stoffwechselprozesse wie den Lipid- oder Glukosestoffwechsel.

Mit Blick auf die Wirkungen einer GH-Therapie bei älteren Menschen zu Anti-Aging-Zwecken werden häufig die Studien um Daniel Rudman genannt. Bereits 1990 führte er mit seinem Forschungsteam eine randomisierte, placebokontrollierte Studie mit 21 gesunden Männern im Alter zwischen 61 und 81 Jahren durch, deren Konzentrationen an IGF-1 im Blutplasma weniger als 350 U/l betrug. Unterhalb dieser Grenze können keine spontanen GH-Schübe mehr nachgewiesen werden. Die Probanden wurden auf zwei Gruppen verteilt, wobei 12 Männer subkutan GH in einer Dosis von 0,03 mg/kg Körpergewicht dreimal pro

Woche über sechs Monate erhielten. Die Kontrollgruppe bestand aus neun Personen. Untersucht wurden bei beiden Gruppen die IGF-1-Konzentrationen im Blutplasma, die fettfreie Körpermasse, Fettgewebsmasse, Hautdicke und Knochendichte. Dabei konnten eine Zunahme der fettfreien Körpermasse, eine Abnahme der Fettgewebsmasse, eine Zunahme der Hautdicke und eine Zunahme der Knochendichte im Bereich der Lendenwirbel festgestellt werden. Die IGF-1-Konzentrationen waren deutlich erhöht. In der Kontrollgruppe lagen die Konzentrationen weiterhin unter 350 U/l, es gab keine signifikante Änderung der untersuchten Parameter (Rudman et al. 1990).

In einer weiteren Studie hatten Rudman et al. (1991) die Studienteilnehmerzahl auf 45 männliche Teilnehmer über 61 Jahren erhöht und die Dauer der Hormonbehandlung auf einen Zeitraum von zwölf Monaten verlängert. Hierbei erhielten 26 Männer mit niedrigen IGF-1-Werten GH dreimal pro Woche subkutan, während 19 Männer keine Behandlung erhielten. Parameter wie fettfreie Körpermasse, Fettgewebsmasse, Hautdicke, Größe von Leber, Milz und Nieren, Knochendichte und Muskeldicke wurden sechs Monate vor Behandlung gemessen, zu Beginn der Behandlung, sowie nach sechs- und zwölfmonatiger Behandlung. In der Gruppe der behandelten Männer zeigte sich eine Zunahme der fettfreien Masse und Abnahme der Fettgewebsmasse, Zunahme der Hautdicke sowie Zunahme der Größe von Leber und Milz (Rudman et al 1991). Wurde die GH-Behandlung beendet, so zeigten sich die Effekte auf die Muskelmasse und Fettgewebsmasse wieder rückläufig. Bei neun Personen trat unter Behandlung als Nebenwirkung ein Karpaltunnelsyndrom auf, vier Personen beklagten eine Gynäkomastie. Die unerwünschten Wirkungen zeigten sich innerhalb von drei Monaten nach Beenden der Behandlung spontan rückläufig. In der Gruppe der nichtbehandelten Männer blieben die IGF-Konzentrationen niedrig, es zeigte sich eine deutliche Abnahme der Muskelmasse und der Hautdicke im Verlauf (Rudman et al.1991). Die Forschenden schlossen daraus, dass eine GH-Behandlung älterer Männer einigen körperlichen Veränderungen, die mit höherem Alter auftreten und mit erniedrigten GH-Spiegeln assoziiert wurden, wie einer Abnahme der Muskelmasse, Erhöhung der Fettgewebsmasse und Abnahme der Hautdicke, entgegenwirken könnte (Rudman et al. 1990). Möglicherweise könnte durch eine Behandlung die altersassoziierte Gebrechlichkeit älterer Menschen verhindert werden.

Franco et al. (2005) untersuchten die Wirkungen einer GH-Behandlung bei Frauen nach der Menopause. Dabei waren für die Forscher insbesondere die Wirkungen bei Frauen mit abdominaler Fettleibigkeit von Interesse. Die abdominale Fettleibigkeit wurde mit der altersassoziierten Abnahme der GH-Konzentrationen in Verbindung gebracht und gehört zusammen mit weiteren Faktoren wie Störungen des Fettstoffwechsels, Bluthochdruck und Diabetes Typ 2 bzw. gestörte Glukosetoleranz zu dem metabolischen Syndrom. Dieses Syndrom wurde wiederum mit einem stark erhöhten Risiko für die KHK assoziiert (Usadel und Wahl 2009). Durch eine GH-Behandlung konnte bereits in Studien mit männlichen Patienten, die an einem krankhaft bedingten GH-Mangel litten, das viszerale Fettgewebe der Teilnehmer reduziert und kardiovaskuläre Risikofaktoren verbessert werden (Johannsson und Bengtsson 1999). In ihrer Studie mit 40 postmenopausalen Frauen mit abdominaler Fettleibigkeit, die

über einen Zeitraum von zwölf Monaten GH oder ein Placebo erhielten, beobachteten Franco et al. (2005) in der Gruppe der Behandelten eine Abnahme der viszeralen Fettgewebsmasse, eine Zunahme der Muskelmasse im Bereich der Oberschenkelmuskulatur sowie ein Absinken des LDL- und Gesamtcholesterins im Vergleich zum Placebo. Zudem wurde nach zwölfmonatiger Behandlung eine erhöhte Insulinsensitivität im Vergleich zum Beginn der Studie festgestellt. Die Forscher schlossen daraus, dass eine GH-Behandlung bei älteren Frauen Effekte auf Stoffwechselforgänge im Organismus hat, die sich günstig auf das kardiovaskuläre Risikoprofil auswirken können. Es wurden jedoch keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich physischer Aktivität oder Lebensqualität beobachtet (Franco et al. 2005).

Andere Studien gingen der Frage nach, ob sich aus der positiven GH-Wirkung auf Parameter der Körperzusammensetzung auch günstige Effekte auf Körperfunktionen ergeben, also ob eine Erhöhung der fettfreien Körpermasse, die in vielen Studien unter GH-Behandlung beobachtet wurde, auch zu einer erhöhten Muskelkraft führe (Papadakis et al. 1996). Im Alternsprozess kommt es zu einer Abnahme von Kraft, wodurch das Risiko für Stürze und Knochenbrüche erhöht ist. Daher wurden ebenfalls Parameter wie Muskelkraft, kognitive Funktionen, Stimmung und Belastbarkeit untersucht. In einer Studie mit 52 gesunden älteren Männern über 69 Jahren, die GH oder ein Placebo dreimal wöchentlich über sechs Monate erhielten, wurden eine Erhöhung der fettfreien Körpermasse, eine Abnahme der Fettmasse und ein leichter Anstieg des Mineralgehaltes der Knochen gemessen. Es wurden jedoch keinerlei Wirkungen auf Muskelkraft, Belastbarkeit oder kognitive Funktionen beobachtet (Papadakis et al. 1996). Eine günstige Veränderung der Körperzusammensetzung unter GH-Therapie führte hier nicht zu einer Verbesserung der Funktionalität. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Blackmann et al. (2002), die bei 57 Frauen und 74 Männern im Alter von 65 bis 88 Jahren die Wirkungen von GH in Kombination mit Geschlechtshormonen untersuchten. Dabei wurden verschiedene Untersuchungsgruppen gebildet: Die erste Gruppe erhielt GH und Östrogene bzw. Testosteron in Kombination, die zweite GH und ein Placebo-Sexualhormon, die dritte erhielt Sexualhormone und Placebo-GH und die vierte zwei Placebos. GH erhöhte sowohl in Kombination mit Sexualhormonen als auch allein die fettfreie Körpermasse und senkte die Fettmasse. Obwohl bei Männern eine kombinierte Behandlung von GH mit Sexualhormonen zu einer leichten Steigerung der Muskelkraft führte, konnte kein eindeutiger signifikanter Anstieg von Muskelkraft unter GH-Behandlung bei beiden Geschlechtern verzeichnet werden (Blackman et al. 2002). Lange et al. (2002) konnten in ihrer Studie mit 31 älteren Männern ebenfalls keine Wirkungen einer zwölfwöchigen GH-Behandlung auf Muskelkraft oder Muskelmasse beobachten. Zudem wurde die Möglichkeit in Betracht gezogen, dass die in vielen Studien beschriebene Erhöhung der fettfreien Körpermasse auch Ausdruck einer vermehrten Flüssigkeitsretention unter GH-Behandlung sein könnte (Giordano et al. 2008).

2007 erschien eine Metaanalyse zu Nutzen und Sicherheit der Hormonersatztherapie mit hGH. Liu et al. (2007) werteten dabei insgesamt 31 Artikel über Studien mit einer Mindestdauer von zwei Wochen an gesunden älteren Probanden über dem 50. Lebensjahr aus, in denen entweder eine GH-Behandlung mit einem Placebo oder eine GH-Therapie mit Lebensstilfaktoren verglichen wurde. Insgesamt erhielten in allen Studien zusammengenommen 220 Studienteilnehmer GH, während 227 nicht mit dem Hormon behandelt wurden. Die Dosierung reichte von 1,7 bis 43  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht und die Dauer der Studien erstreckte sich von 2 bis 52 Wochen. In den ausgewerteten Studien konnten eine Zunahme an fettfreier Körpermasse und eine Abnahme an Fettmasse beobachtet werden, wobei sich geschlechtsspezifische Unterschiede zeigten. So erhielten Frauen zwar eine höhere GH-Dosis gegenüber Männern, dennoch zeigten sich die Wirkungen der Behandlung auf die Körperzusammensetzung bei ihnen weniger stabil. Bei behandelten Frauen zeigte sich kein signifikanter Anstieg der fettfreien Masse gegenüber unbehandelten Frauen, die Abnahme der Fettmasse unter Behandlung war nur grenzwertig signifikant geringer als bei nicht behandelten Frauen. Bei Männern waren die Ergebnisse zu Wirkungen auf die Körperzusammensetzung hingegen signifikant (Liu et al. 2007). Unter der Hormonbehandlung zeigte sich zudem eine Verminderung des Gesamtcholesterins, es fanden sich jedoch keine signifikanten Änderungen des HDL- und LDL-Cholesterins oder Triglyzeriden. Auch für Parameter wie Gewicht oder Knochendichte wurden in den ausgewerteten Studien keine signifikanten Veränderungen gemessen (Liu et al. 2007). Bei den Studien, die GH mit Lebensstilfaktoren verglichen, zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen Teilnehmer\*innen, die GH mit Lebensstilfaktoren kombinierten, und Teilnehmer\*innen, die GH ohne Lebensstilfaktoren erhielten. Die Rate an unerwünschten Wirkungen war darüber hinaus unter der Hormonbehandlung signifikant höher und bei 27% der behandelten Personen mussten Reduktionen der Hormondosis vorgenommen werden. So beklagten behandelte Personen häufigeres Auftreten von Flüssigkeitseinlagerungen, Karpaltunnelsyndrom, Arthralgien und Gynäkomastie. Die Flüssigkeitseinlagerungen traten häufiger bei Frauen als bei Männern auf. Hinweise auf Krebserkrankungen oder Todesfälle, die direkt mit der GH-Behandlung in Verbindung standen, gab es in den analysierten Studien nicht. Allerdings war die Dauer der meisten Studien relativ kurz, lediglich drei untersuchten die Wirkung von GH länger als 26 Wochen (Liu et al. 2007), so dass Langzeitwirkungen nicht erfasst wurden. Da die GH-Behandlung bei älteren Personen hier nur geringe nützliche Effekte aufwies und die Rate an beschriebenen Nebenwirkungen im Gegensatz dazu hoch war, konnten Liu et al. (2007) als Schlussfolgerung aus ihrer Metaanalyse GH nicht als Anti-Aging-Methode empfehlen.

Bezüglich der Wirkung von GH auf die Knochendichte haben Studien widersprüchliche Ergebnisse geliefert. Während Liu und Kollegen in ihrer Metaanalyse keine Wirkungen des Hormons auf die Knochendichte beschrieben, gab es auch einige Studien, die positive Wirkungen beobachten konnten. Hierunter sind die Studien von Rudman et al. (1990), sowie Papadakis et al. (1996) zu nennen. Auch Holloway (1997) konnte mit seinem Team bei 84

postmenopausalen Frauen unter GH-Behandlung einen signifikanten Anstieg der Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelsäule und des Oberschenkels beobachten. Die Frauen erhielten das Hormon in zwölf Zyklen jeweils für zwölf Tage und anschließend 44 Tage Calcium als Nahrungsergänzung ohne Hormon. Die beobachteten Wirkungen waren jedoch geringer als unter der üblichen Therapie mit Bisphosphonaten, zudem waren häufiger Nebenwirkungen zu verzeichnen. Diese umfassten Flüssigkeitsretention und Übelkeit, so dass bei 16 Studienteilnehmerinnen die Dosis reduziert werden musste oder diese die Behandlung abbrachen. Die Autoren bezweifelten daher, dass GH für eine Behandlung von Osteoporose bei postmenopausalen Frauen von Nutzen sein könnte (Holloway et al. 1997).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass zu den häufigsten in Studien beobachteten Wirkungen einer GH-Behandlung bei älteren Personen die Erhöhung der fettfreien Masse und die Reduktion der Fettgewebsmasse gehörten, jedoch resultierten diese Effekte nicht unbedingt in einer Erhöhung von Muskelmasse, Kraft und Leistungsfähigkeit. Gegenüber diesen eher geringen günstigen Wirkungen einer Behandlung war das Auftreten unerwünschter Wirkungen zudem recht häufig. Auch Effekte auf die Knochendichte waren wenig zufriedenstellend. Während einige der älteren Studien günstige Wirkungen auf die Knochendichte beschrieben, stehen die Ergebnisse jüngerer Studien eher im Widerspruch dazu

#### **3.1.1.4 Wirkungen einer GH-Behandlung auf kognitive Funktionen**

In jüngeren Studien waren insbesondere GH-Wirkungen auf kognitive Fähigkeiten bei älteren Personen von Interesse. Untersuchungen haben gezeigt, dass die somatotropen Hormone, zu denen das GH, IGF-1 und GHRH gehören, für kognitive Prozesse und die Gehirnfunktion von Bedeutung sind. Die altersbedingte Abnahme der Konzentrationen der somatotropen Hormone wurde dabei mit negativen Effekten auf die kognitiven Funktionen sowohl bei Tieren als auch bei Menschen in Verbindung gebracht (Baker et al. 2012). So wurden die abnehmenden Hormonkonzentrationen unter anderem mit Beeinträchtigungen des Kurzzeitgedächtnisses sowie auch mit dem Auftreten der Alzheimer Demenz assoziiert (Bellar et al. 2011; Watanabe et al. 2005; Alvarez et al. 2007).

Es wird angenommen, dass insbesondere ein Mangel an IGF-1, welches die Blut-Hirn-Schranke leicht passieren kann und sich auf verschiedene Hirnregionen nervenstimulierend und neuroprotektiv auswirkt, an der Pathogenese diverser neurodegenerativer Erkrankungen, zu denen die Alzheimer Demenz gezählt wird, beteiligt ist (Baker et al. 2012). So entstand das Vorhaben, die Konzentrationen an GH und IGF-1 anzuheben, um den negativen Auswirkungen eines Hormonmangels auf die Gehirnfunktionen entgegenzuwirken. Vielversprechende Ergebnisse konnten dabei aus Studien mit Tieren gewonnen werden. Zu den Hauptkennzeichen der Alzheimererkrankung gehört die Ansammlung von amyloiden Plaques zwischen den Nervenzellen im Gehirn. Diese unlöslichen Plaques bestehen aus dem sogenannten Beta-Amyloid – ein vom Organismus produziertes Proteinfragment, das im erkrankten Gehirn akkumuliert (Wang et al. 2016). Es wurde gezeigt, dass IGF-1 die Nervenzellen vor den neurotoxischen Auswirkungen des Beta-Amyloid schützen kann (Doré et al.



1997). Transgene Mäuse, die eine ausgeprägte Anhäufung von Amyloid-Plaques sowie schwere kognitive Defizite entwickeln und damit ein Tiermodell für die Erforschung der Alzheimer Demenz darstellen, weisen niedrige Konzentrationen an IGF-1 auf. Eine Behandlung dieser Tiere, die zu einer Erhöhung der IGF-1-Konzentrationen führte, bewirkte eine Linderung der mit dieser Erkrankung einhergehenden Beschwerden. Es konnten eine verbesserte kognitive Leistungsfähigkeit und eine verminderte Belastung mit Beta-Amyloid-Plaques bei diesen Tieren verzeichnet werden (Carro et al. 2006). Auch bei Menschen, die an Morbus Alzheimer erkrankt sind, zeigten sich erniedrigte IGF-1-Konzentrationen gegenüber gesunden Probanden (Luppi et al. 2009).

Baker et al. (2012) untersuchten die Wirkung von GHRH auf die kognitiven Leistungen von älteren gesunden Probanden und Personen mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen. Dabei erhielten insgesamt 152 Erwachsene im Alter zwischen 55 und 87 Jahren, von denen 66 eine leichte kognitive Beeinträchtigung aufwiesen, über einen Zeitraum von fünf Monaten täglich subkutane Injektionen eines Präparates, das dem menschlichen GHRH entspricht, oder ein Placebo. Günstige Effekte dieser Behandlung, insbesondere auf das Wortgedächtnis und exekutive Funktionen, konnten sowohl bei älteren Gesunden als auch bei Personen mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen beobachtet werden. Unter Behandlung wurden zudem eine deutliche Erhöhung der Konzentrationen an IGF-1 um 117% sowie eine Abnahme des Körperfettanteils um 7,4% verzeichnet (Baker et al. 2012). GHRH führt zu einer Erhöhung der IGF-1-Konzentration, indem es die Ausschüttung von GH aus der Hypophyse anregt, das wiederum die Produktion und Ausschüttung von IGF-1 aus der Leber stimuliert (Baker et al. 2012). Da die direkte Verabreichung von GH und IGF-1 bereits in früheren Studien widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich einer Wirkung auf kognitive Fähigkeiten, Stimmung und Körperzusammensetzung lieferte (Papadakis et al. 1996), erlangte die indirekte Anhebung der Konzentrationen über eine Behandlung mit GHRH zunehmende Beliebtheit. Es wird angenommen, dass GHRH zu einer natürlichen pulsatilen GH-Ausschüttung führt, zudem bleibt die hemmende Wirkung von IGF-1 auf das GH erhalten, wodurch eine zu starke Ausschüttung rückkoppelnd verhindert und das Risiko einer möglichen Überdosierung sowie unerwünschter Wirkungen verringert wird (Baker et al. 2012). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen bereits Vitiello et al. (2006) in ihrer Studie mit 89 älteren gesunden Teilnehmern, die mit GHRH oder Placebo über einen Zeitraum von sechs Monaten behandelt wurden. Auch hier konnten positive Wirkungen einer Hormonbehandlung auf die kognitive Leistungsfähigkeit älterer Personen beobachtet werden (Vitiello et al. 2006).

Demgegenüber konnten bei 34 älteren Probanden mit GH-Mangel im Alter zwischen 60 und 77 Jahren auch günstige Effekte einer direkten GH-Behandlung über einen Zeitraum von 52 Wochen auf kognitive Fähigkeiten beobachtet werden. Verbesserungen der Gedächtnisleistung konnten in der behandelten Gruppe nach einer Behandlungsdauer von 24 Wochen verzeichnet werden (Sathiavageeswaran et al. 2007). Andererseits konnte bei 563 Patienten mit einer leichten oder mittelschweren Form der Alzheimer Demenz, die über einen Zeitraum von zwölf Monaten mit einem Präparat behandelt wurden, dass die GH-Sekretion anregt,

zwar die Konzentration von IGF 1 erhöht, das Fortschreiten der Erkrankung jedoch weder in der Placebogruppe noch in der Gruppe der behandelten Probanden verhindert werden (Sevigny et al. 2008).

Obwohl sich zusammenfassen lässt, dass die somatotropen Hormone für die Erhaltung der kognitiven Prozesse von Bedeutung zu sein scheinen und verminderte Konzentrationen dieser Hormone mit kognitiven Beeinträchtigungen assoziiert wurden, ist ihr Nutzen in der Behandlung alterskorrelierter neurodegenerativer Erkrankungen nicht eindeutig. Günstige Wirkungen sind hauptsächlich in Untersuchungen mit Tiermodellen beobachtet worden. Bei Studien an Menschen sind hauptsächlich bei älteren gesunden Proband\*innen oder bei denen mit leichten kognitiven Defiziten günstige Effekte auf einige kognitive Funktionen beschrieben worden.

### **3.1.1.5 Wirkungen einer GH-Behandlung auf kardiovaskuläre Erkrankungen und deren Risikofaktoren**

Durch seine lipolytischen Eigenschaften und die Beeinflussung des LDL-Cholesterins wurde GH ebenfalls für einen möglichen Einsatz zur Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen und zur günstigen Beeinflussung kardiovaskulärer Risikofaktoren erforscht. Zu diesen Faktoren gehören neben Rauchen, Bluthochdruck und Diabetes ebenso die Hyperlipoproteinämie, die sich durch erhöhte Werte des Gesamtcholesterins und des LDL-Cholesterins auszeichnet, sowie Übergewicht und Bewegungsmangel (Dill und Hamm 2009). Wie bereits dargelegt, wurde in einer Reihe von Studien mit älteren männlichen Probanden unter GH-Behandlung eine Abnahme des Körperfettanteils beobachtet (Rudman et al. 1990; Papadakis et al. 1996; Blackman et al. 2002; Lange et al. 2002). Mekala und Tritos (2009) untersuchten in ihrer Metaanalyse Studien, die sich mit den Effekten einer GH-Therapie bei Personen mit Fettleibigkeit beschäftigten. Eine GH-Behandlung führte in diesen Studien neben einer Abnahme der gesamten Fettgewebsmasse, insbesondere zu einer Reduktion des viszeralen Fettgewebes sowie auch zur Abnahme des Gesamtcholesterins und des LDL-Cholesterins. Des Weiteren wurden eine Zunahme der fettfreien Körpermasse und erhöhte Plasmakonzentrationen an Nüchtern glukose beschrieben. Es gab hingegen keine Effekte auf das Körpergewicht, BMI oder das Unterhautfettgewebe. Die Untersuchenden schlossen daraus, dass eine GH-Behandlung bei adipösen Personen günstige Effekte auf den Lipidstoffwechsel habe und zu einer Abnahme des viszeralen Fettgewebes führe (Mekala und Tritos 2009). Makimura et al. (2012) untersuchten die Wirkungen einer gesteigerten endogenen GH-Ausschüttung auf die Körperzusammensetzung und das kardiovaskuläre Risiko bei übergewichtigen Personen mit einer verminderten GH-Sekretion. Dabei erhielten 60 Personen mit abdominaler Fettleibigkeit 2 mg täglich Tesamorelin, ein GHRH-Analogon, oder ein Placebo über einen Zeitraum von zwölf Monaten. Bei den mit Hormonen behandelten Personen zeigte sich eine Abnahme des abdominalen Fettgewebes, verbesserte Triglycerid- und CRP-Werte sowie eine Abnahme der Intima-Media-Schichtdicke der Halsschlagader (Makimura et al. 2012). Die Intima-Media-Dicke der Halsschlagader wird als Marker für die Ausprägung

der Arteriosklerose verwendet (Nagele und Nagele 2015). Eine Zunahme ist mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert, während eine Abnahme das Risiko senkt. Ein GH-Mangel wurde mit einer erhöhten Intima-Media-Schichtdicke sowie einem erhöhten kardiovaskulären Risiko in Verbindung gebracht. Colao et al. (2008) zeigten in ihrer Studie mit 35 Männern mit ausgeprägtem GH-Mangel und 35 gesunden Männern, die jeweils über einen Zeitraum von fünf Jahren mit GH behandelt wurden, dass die Probanden mit einem Hormonmangel höhere Intima-Media-Schichtdicken aufwiesen als gesunde Probanden. Eine Abnahme der Schichtdicke wurde nach diesem Zeitraum sowohl in der Gruppe der mit GH behandelten gesunden Probanden als auch bei denen mit einem ausgeprägten GH-Mangel beobachtet. Bei den nicht behandelten Teilnehmern nahm die Schichtdicke in diesem Zeitraum zu (Colao et al. 2008). Somit könnte unter Behandlung das Risiko für Arteriosklerose und kardiovaskuläre Erkrankungen verringert werden.

### 3.1.2 DHEA und seine Bedeutung für die Anti-Aging-Forschung

Auch die Konzentration an DHEA nimmt im Körper mit zunehmendem Alter ab. Dieser Umstand hat maßgeblich dazu beigetragen, dass DHEA insbesondere in den USA als Anti-Aging-Hormon beworben wurde (Stuckelberger 2008; Mannic et al. 2015). Dies führte zu einer breiten und unkontrollierten Einnahme an DHEA-Präparaten in der amerikanischen Bevölkerung, ohne dass ausreichende Studienergebnisse zu deren Wirkung und Sicherheit vorlagen (Stuckelberger 2008). Begünstigt wurde dies dadurch, dass DHEA von der FDA als Nahrungsergänzungsmittel deklariert wurde und daher rezeptfrei erhältlich ist (Arlt und Allolio 2002).

DHEA wird zwar zu den Androgenen, den männlichen Geschlechtshormonen, gezählt, stellt jedoch eigentlich eine hormonelle Vorstufe für die Bildung von Testosteron und Östrogenen, den männlichen und weiblichen Geschlechtshormonen, dar. Es wird hauptsächlich in der Nebennierenrinde aus Cholesterin gebildet. Ein geringer Teil wird zudem bei Männern in den Hoden und bei Frauen in den Eierstöcken produziert (Linnemann und Kühl 2003). Die Menge an gebildetem DHEA ist abhängig vom Alter und Geschlecht. Bei der Geburt sind die Konzentrationen an DHEA relativ hoch und sinken anschließend ab. In den ersten Lebensjahren wird nur ein geringer Anteil des Hormons produziert. Die Produktion nimmt erst während der Pubertät deutlich zu und erreicht ein Maximum im jungen Erwachsenenalter. Ab dem 40. Lebensjahr sinkt die Konzentration mit zunehmendem Alter kontinuierlich ab (Hahner und Allolio 2008), so dass um das 80. Lebensjahr die Hormonspiegel im Blutplasma nur noch bei ca. 10 – 20% der Maximalkonzentration liegen (Orentreich et al. 1992). Dieser altersassoziierte Abfall der DHEA-Konzentration wird als Adrenopause bezeichnet (Nawata et al. 2004).

Im menschlichen Körper zeigt DHEA sowohl direkte als auch indirekte Wirkmechanismen. Die indirekte Wirkung des Hormons wird über seine Umwandlung in Androgene wie Testosteron und Dihydrotestosteron sowie in Östrogene vermittelt. Diese Umwandlung wird

als Biokonversion bezeichnet (Hahner und Allolio 2008) und zeigt geschlechtsspezifische Unterschiede. Während eine orale Einnahme von DHEA bei Frauen hauptsächlich zu erhöhten Konzentrationen an männlichen Sexualhormonen wie Androstendion, Testosteron und Dihydrotestosteron führt, kommt es bei Männern in erster Linie zu einer erhöhten Konzentration weiblicher Sexualhormone wie Östron und Östradiol im Blut (Arlt et al. 1998; Arlt et al. 1999). Dabei gibt es zwei Formen an DHEA im Organismus. Im Blut zirkuliert die wasserlösliche Form Dihydroepiandrosteronsulfat (DHEAS), während das fettlösliche DHEA innerhalb der Zellen zu Geschlechtshormonen umgewandelt wird (Allolio und Arlt 2002).

Eine direkte Wirkung des DHEA konnte im Gehirn beobachtet werden. In Untersuchungen mit Ratten, denen sowohl Nebennieren als auch Keimdrüsen entfernt worden waren, wurden dennoch stabile DHEAS Konzentrationen im Gehirn festgestellt. Damit konnte gezeigt werden, dass DHEA nicht nur in den Nebennieren, sondern auch im Gehirn gebildet wird. Weiterhin wurde beobachtet, dass DHEA im Gehirn eine direkte Wirkung als Neurosteroid aufweist, indem es an bestimmte Rezeptoren (z. B. NMDA-Rezeptor oder GABA-Rezeptor) bindet und das Wachstum und die Entwicklung der Nervenzellen beeinflusst (Compagnone und Mellon 1998). Des Weiteren werden Einflüsse des DHEA auf das Immunsystem und mögliche gefäßerweiternde Wirkungen diskutiert (Hahner und Allolio 2008).

Neben DHEA werden eine Reihe weiterer Steroidhormone, zu denen Glukokortikoide, Mineralkortikoide und Sexualhormone gehören, in der Nebennierenrinde gebildet. Bei einer Nebennierenrindeninsuffizienz, die eine Unterfunktion der Nebennierenrinde bezeichnet, liegt eine Hormonmangelsituation vor. Man unterscheidet hierbei eine primäre Nebennierenrindeninsuffizienz, die man auch als Morbus Addison bezeichnet und die durch einen Ausfall der Kortisol- und Aldosteronbildung gekennzeichnet ist, von einer sekundären Form infolge eines Mangels an ACTH (Klingmüller und Schweikert 2009). Das ACTH oder Corticotropin ist ein Hormon der Hypophyse und aktiviert die Bildung der Glukokortikoide mit deren Hauptvertreter Cortisol in der Nebennierenrinde. Weiterhin stimuliert es die Bildung der Androgene der Nebennierenrinde wie DHEA und Androstendion. Bei einem ACTH-Defizit kommt es daher ebenfalls zu einem Mangel an Cortisol und DHEA (Linnemann und Kühl 2003).

Beschwerden entstehen bei der Nebenniereninsuffizienz als Folge des Ausfalls der jeweiligen Hormone: Durch einen Ausfall der Kortisolproduktion kommt es häufig zu Symptomen wie allgemeiner Schwäche, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Unterzuckerung. Die Folgen eines Aldosteronausfalls sind Elektrolytstörungen wie erniedrigte Natriumwerte und erhöhte Kaliumwerte im Blut, Wasserverlust und eine Übersäuerung (Azidose) im Körper. Durch einen Mangel an Sexualhormonen und deren Vorstufen kann es zu einem Verlust an Achsel- und Schambehaarung sowie einer Unterfunktion von Hoden bzw. Eierstöcken kommen (Klingmüller und Schweikert 2009).

Für Personen mit einer nachgewiesenen Nebennierenrindeninsuffizienz besteht die Indikation zu einer Hormonersatztherapie mit Nebennierensteroiden. Bei der bisherigen Standardhormonersatztherapie werden Patient\*innen, die an einer primären Nierenrindeninsuffizienz leiden, mit Glukokortikoiden (z. B. Kortisol, Hydrocortison oder Prednisolon) und Mineral-kortikoiden (z. B. Fludrocortison) behandelt und dadurch der Mangel an diesen Hormonen ausgeglichen. Die Hormonsubstitution ist dabei lebenslang erforderlich. Bei Patient\*innen mit einer sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz besteht die Behandlung in einer alleinigen Gabe eines Glukokortikoids (Kortisol), da die Aldosteronproduktion hier nicht beeinträchtigt ist (Hahner und Allolio 2008).

Untersuchungen haben ergeben, dass Patient\*innen mit einer Nebenniereninsuffizienz trotz adäquater Behandlung mit dieser etablierten Standardhormonersatztherapie häufig jedoch weiterhin in ihrem Allgemeinbefinden beeinträchtigt sind und an Beschwerden wie Müdigkeit, Energiemangel und depressiven Störungen leiden. Des Weiteren wird angenommen, dass auch bei behandelten Patient\*innen die Lebenserwartung vermindert ist und ein erhöhtes Risiko für Entzündungen sowie Herz-Kreislauf-, Lungen- und Krebserkrankungen besteht. Laut Hahner und Allolio (2008) sind bisherige therapeutische Konzepte zur Substitution von Nebennierensteroiden daher zu überdenken und eine Erweiterung der Hormonersatztherapie z. B. mit einer zusätzlichen DHEA-Gabe zu diskutieren.

In Deutschland gibt es bislang kein offiziell zugelassenes und unter pharmakologischer Kontrolle hergestelltes DHEA-Präparat. Eine Behandlung mit DHEA wird bislang nur im Rahmen wissenschaftlicher Studien als experimentelle Therapie durchgeführt. Sie beinhaltet die morgendliche orale Einnahme von 25 bzw. 50 mg DHEA, da die DHEA-Konzentrationen im Blutserum bei Patient\*innen mit einer Nebennierenrindeninsuffizienz unter dieser Dosis wieder in den Normbereich angehoben werden. Positive Therapieeffekte treten dabei erst nach einigen Wochen oder Monaten ein. Bei Zeichen einer Überdosierung sollte die Therapie zunächst unterbrochen und eventuell mit der halben Dosis zu einem späteren Zeitpunkt fortgeführt werden. Es wird empfohlen, eine DHEA-Therapie nur dann durchzuführen, wenn trotz optimal eingestellter Standardtherapie die oben genannten Beschwerden wie Einschränkungen des Allgemeinbefindens weiterhin bestehen. Die Kosten für die experimentelle Therapie werden von den Krankenkassen in der Regel nicht übernommen (Hahner und Allolio 2008). Außerhalb wissenschaftlicher Studien sind nur amerikanische DHEA-Präparate, deren Produktion jedoch nicht unter pharmakologischer Kontrolle steht, über die internationale Apotheke erhältlich. Ein ärztliches Rezept ist hierfür erforderlich (Arlt 2006).

Seit mehr als zwei Jahrzehnten ist DHEA als mögliches Anti-Aging-Hormon in Betracht gezogen worden und war Gegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Studien. Die Entdeckung, dass die Konzentration dieses Hormons im Blut mit zunehmendem Alter abfällt, führte zu der Frage, ob die altersassoziierte DHEA-Abnahme eine von vielen Ursachen fürs Altern darstelle und man dem Alterungsprozess durch eine Behandlung mit DHEA entgegenwirken könnte (Allolio und Arlt 2002). Der alterskorrelierte Abfall der DHEA-Konzen-

tration im Blut wurde mit einer Reihe von altersassoziierten Erkrankungen und Dysfunktionen in Zusammenhang gebracht und daher als klinisch relevant angesehen (Samaras et al. 2013). Studien deuteten zudem auf eine Beziehung zwischen der DHEA-Konzentration im Blut und Langlebigkeit hin, was das Bestreben noch bestärkte, DHEA als „Anti-Aging-Hormon“ anzuwenden. So kam die Idee auf, DHEA im Rahmen einer Hormonersatztherapie einzunehmen, um einem Hormonmangel vorzubeugen und dadurch das Auftreten bestimmter altersassoziiierter Erkrankungen zu verhindern (Mannic et al. 2015).

Gefördert wurde die Idee vom „Anti-Aging-Hormon“ insbesondere auch durch vielversprechende Ergebnisse aus Studien an Tieren, denen DHEA verabreicht wurde sowie Untersuchungen an kultivierten tierischen oder menschlichen Zellen, die *in vitro* mit DHEA versetzt wurden. Dabei konnte beobachtet werden, dass DHEA bestimmten Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Arteriosklerose und Fettleibigkeit, den Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen, sowie Demenz und Osteoporose entgegenwirken kann (Nawata 2002). In zahlreichen klinischen Studien wurden hauptsächlich seit den 90er Jahren mögliche Anti-Aging-Wirkungen von DHEA bei Menschen untersucht. Diese werden im Folgenden dargestellt.

### 3.1.2.1 Untersuchungen zur Mortalität und Langlebigkeit

Diverse Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen Sterblichkeit und der DHEA-Konzentration im Blut älterer Menschen. Dabei wurden niedrige DHEA(S)-Spiegel hauptsächlich bei älteren Männern mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert, während sich bei Frauen in diesen Untersuchungen eher widersprüchliche Ergebnisse zeigten.

Trivedi und Khaw (2001) untersuchten diesen Zusammenhang bei 963 Männern und 1171 Frauen im Alter von 65 bis 76 Jahren und fanden heraus, dass die Männer mit den niedrigsten DHEAS-Spiegeln im Blut die höchste Sterblichkeitsrate aufwiesen, während sie bei Frauen keine Beziehung zwischen Mortalität und DHEAS-Konzentration beobachten konnten. Zu diesem Ergebnis kamen auch Mazat et al. (2001) in ihren Untersuchungen an Probanden im Alter über 65 Jahren. Zudem zeigte sich bei männlichen Rauchern mit niedrigen DHEAS-Spiegeln ein deutlich höheres Sterberisiko als bei Nichtrauchern mit höheren DHEAS-Spiegeln, woraus sie schlossen, dass DHEAS ein geeigneter Prädiktor für das Sterberisiko von männlichen Rauchern sei (Mazat et al. 2001).

In der *Women's Health and Aging Study* konnte bei 539 Frauen im Alter von 65 bis 100 Jahren eine u-förmige Korrelation zwischen Sterblichkeit und DHEAS-Konzentrationen beobachtet werden. Dabei zeigte sich, dass die 5-Jahres-Sterblichkeit sowohl bei den Frauen mit den niedrigsten als auch bei denen mit den höchsten DHEAS-Spiegeln um mehr als das Zweifache erhöht war gegenüber Frauen mit DHEA-Spiegeln im mittleren Bereich. Bei niedrigen DHEAS-Konzentrationen war die Sterblichkeit an kardiovaskulären Erkrankungen erhöht, während bei hohen DHEAS-Spiegeln die Sterblichkeit an Krebserkrankungen erhöht war (Cappola et al. 2006). Sowohl zu niedrige als auch hohe Konzentrationen an DHEA scheinen

sich hier eher ungünstig auf die Langlebigkeit auszuwirken, zudem werden geschlechtsspezifische Unterschiede deutlich.

### **3.1.2.2 Auswirkungen des Konzentrationsabfalls von DHEA auf den Alternsprozess und altersassoziierte Erkrankungen**

Zahlreiche Studien untersuchten eine mögliche Verbindung zwischen dem alterskorrelierten Konzentrationsabfall von DHEA und dem Auftreten altersassoziiierter Veränderungen und Erkrankungen. Von Interesse waren hier insbesondere die mit höherem Alter vermehrt auftretenden kognitiven Defizite, Stimmungsschwankungen, kardiovaskulären Erkrankungen und deren Risikofaktoren, sexuellen Funktionsstörungen sowie Beeinträchtigungen des Bewegungsapparates wie die altersassoziierte Abnahme von Muskelmasse und Muskelkraft, die häufig in einer verminderten Mobilität und einem erhöhten Sturzrisiko resultiert.

Einige Studien beschrieben einen positiven Zusammenhang zwischen DHEA-Spiegeln und Parametern wie Muskelmasse, Muskelkraft, Mobilität und Sturzrisiko. Aufgrund von Annahmen, dass eine altersbedingt verminderte Produktion von DHEA zu einer Abnahme von Muskelkraft und Muskelmasse bei älteren Menschen führe, untersuchten Valenti et al. (2004) den Zusammenhang zwischen DHEA-Konzentrationen und Muskelkraft sowie Muskelmasse von 558 Männern im Alter von 20 und 95 Jahren. Sie fanden eine positive Korrelation zwischen DHEA und den Muskelparametern jedoch nur bei Männern im Alter zwischen 60 und 79 Jahren, nicht bei Männern unter 60 und über 79 Jahren (Valenti et al. 2004).

Kostka et al. (2000) fanden bei 26 Männern und 27 Frauen im Alter zwischen 66 und 84 Jahren heraus, dass die Frauen mit einer geringeren Muskelkraft auch niedrigere DHEA-Spiegel im Blutserum aufwiesen, während bei den Männern eine solche Beziehung fehlte. Bischoff-Ferrari et al. (2008) untersuchten den Zusammenhang zwischen Konzentrationen von Geschlechtshormonen und dem Sturzrisiko bei 199 älteren Männern und 246 älteren Frauen über 65 Jahren. Sowohl erhöhte Konzentrationen an Testosteron bei beiden Geschlechtern als auch erhöhte DHEA-Spiegel bei Frauen gingen mit einem um mehr als 60% gesunkenen Sturzrisiko einher (Bischoff-Ferrari et al. 2008).

Andere Studien beschäftigten sich mit der Wirkung von DHEA auf die Knochendichte. Bei älteren Menschen ist das Risiko von Knochenbrüchen durch Stürze erhöht. Dabei hängt dieses Risiko sowohl von der Sturzneigung als auch der Knochenschwäche älterer Personen ab (Samaras et al. 2013). Die häufigste Knochenerkrankung des höheren Alters, die durch eine verringerte Knochenmasse sowie eine beeinträchtigte Mikroarchitektur des Knochengewebes gekennzeichnet ist und mit gesteigerter Knochenbrüchigkeit einhergeht, ist die Osteoporose. 80% aller Osteoporosen kommen bei Frauen nach der Menopause vor. Im Alter über 70 Jahren nimmt die Erkrankungsrate bei beiden Geschlechtern zu. Knochendichtemessungen zeigen bei Osteoporose einen verminderten Mineralgehalt des Knochens an (Herold 2019). Eine verminderte Knochendichte wurde mit niedrigeren DHEA-Spiegeln im Blutserum von 120 Frauen nach der Menopause im Alter zwischen 51 und 99 Jahren

assoziiert (Nawata et al. 1995). Eine positive Korrelation zwischen Knochendichte und DHEA wurde auch bei 45 männlichen Probanden im Alter zwischen 20 und 80 Jahren beobachtet (Clarke et al. 2002).

Auch die Häufigkeit für Depressionen steigt mit zunehmendem Alter an (Samaras et al. 2010). Personen, die an Depressionen litten, wiesen in Studien niedrigere DHEA-Konzentrationen gegenüber nichtdepressiven gleichaltrigen Personen auf (Michael et al. 2000; Barrett-Connor et al. 1999). Erniedrigte DHEA-Konzentrationen wurden ebenfalls bei Patient\*innen mit Morbus Alzheimer beobachtet (Weill-Engerer et al. 2002). Eine hohe Anzahl bestimmter Schlüsselproteine, die bei der Plaquebildung im Gehirn beteiligt sind, wurde mit niedrigen DHEA-Konzentrationen in Verbindung gebracht, so dass Wissenschaftler\*innen eine neuroprotektive Wirkung von DHEA bei Morbus Alzheimer annahmen (Weill-Engerer et al. 2002). Davis et al. (2008) untersuchten daher den Zusammenhang zwischen DHEA und kognitiven Funktionen bei Frauen im Alter zwischen 21 und 77 Jahren und fanden eine positive Korrelation zwischen hohen DHEA-Konzentrationen und kognitiven Fähigkeiten wie gutem Konzentrationsvermögen und Arbeitsgedächtnis. Auch Valenti et al. (2009) beschrieben einen positiven Zusammenhang zwischen DHEA und kognitiven Funktionen bei 410 Männern und 345 Frauen über dem 65. Lebensjahr. Die kognitiven Fähigkeiten wurden bei den Studienteilnehmer\*innen mithilfe der Mini Mental Status Tests über einen Zeitraum von drei Jahren erfasst. Dabei zeigte sich ein altersassoziierter Abfall von DHEA-Konzentration sowie eine Verschlechterung der Testergebnisse im Verlauf der drei Jahre, wobei niedrigere DHEA-Spiegel zu Beginn der Untersuchung mit einer stärkeren Abnahme der kognitiven Fähigkeiten im Verlauf einhergingen (Valenti et al. 2009). Im Gegensatz dazu beschrieben Morrison et al. (2000) eine Verbindung zwischen kognitiven Beeinträchtigungen und höheren DHEA-Konzentrationen, während Barrett-Connor und Edelstein (1994) keinen Zusammenhang zwischen DHEA und dem Auftreten einer Demenz fanden.

Zahlreiche Studien untersuchten darüber hinaus den Zusammenhang zwischen DHEA und Herzkreislauferkrankungen sowie deren Risikofaktoren. Dem Hormon DHEA ist eine schützende Funktion in Bezug auf die koronare Herzerkrankung (KHK) zugesprochen worden (Feldman et al. 2001). Feldman et al. (2001) untersuchten Proben von 1167 Männern im Alter zwischen 40 und 70 Jahren und fanden heraus, dass diejenigen Personen mit den niedrigsten DHEA-Spiegeln am häufigsten eine KHK entwickelten. Bereits 1986 wurde beobachtet, dass die DHEA-Konzentrationen bei Männern mit zunehmendem Alter absanken und zudem insbesondere bei Personen mit einer Herzerkrankung in der Vorgeschichte signifikant niedriger waren (Barrett-Connor et al. 1986). Insbesondere in den früheren Studien, die diese Beziehung zwischen DHEA und Herzerkrankungen untersuchten, zeigten sich häufig einheitliche Ergebnisse bei männlichen Teilnehmern, während die Resultate bei Frauen eher unbeständig waren und nicht konsequent repliziert werden konnten (Mannic et al. 2015; Shufelt et al. 2010). Shufelt et al. (2010) untersuchten daher den Zusammenhang zwischen DHEAS-Konzentrationen und kardiovaskulären Erkrankungen sowie dem Mortalitätsrisiko bei postmenopausalen Frauen, bei denen der Verdacht auf eine KHK bestand. Bei insgesamt



270 Frauen mit Verdacht auf eine KHK wurden Herzkatheteruntersuchungen durchgeführt und die DHEA-Konzentrationen bestimmt. Frauen mit den niedrigsten DHEA-Spiegeln hatten ein signifikant höheres Risiko im Verlauf an einer kardiovaskulären Erkrankung zu versterben, auch die Mortalität aufgrund anderer Erkrankungen war hier erhöht (Shufelt et al. 2010). Kedziora-Kornatowska et al. (2007) verglichen die DHEA-Konzentrationen von 103 älteren Frauen (durchschnittliches Alter 70,7 +/- 7,3 Jahre), die an chronischen Erkrankungen wie KHK, Bluthochdruck, Diabetes, Osteoporose oder Depressionen litten, mit den DHEA-Konzentrationen von 25 gesunden jüngeren Frauen (durchschnittliches Alter 33,5 +/- 1,7 Jahre). Insgesamt waren die DHEA-Konzentrationen bei den älteren Frauen geringer als bei den Jüngeren. Zudem waren insbesondere die DHEA-Spiegel bei Patientinnen mit KHK, Osteoporose oder Depressionen signifikant niedriger (Kedziora-Kornatowska et al. 2007).

Im Gegensatz hierzu fanden Haring et al. (2013) in einer Langzeitstudie, in der sie 254 ältere Männer (Durchschnittsalter 75,5 Jahre) über einen Zeitraum von zehn Jahren untersuchten, keine signifikante Verbindung zwischen den Hormonen Testosteron oder DHEA und dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen oder dem Mortalitätsrisiko. Auch Studien, die einen Zusammenhang zwischen DHEA-Konzentrationen und Arteriosklerose untersuchten, zeigten uneinheitliche Ergebnisse. So gab es Studien, die niedrigere DHEA-Konzentrationen mit einem stärkeren Ausmaß an Arteriosklerose assoziierten (Herington et al. 1995; Yoshida et al. 2010), während andere Untersucher\*innen keinen eindeutigen Zusammenhang feststellten (Hak et al. 2002).

Des Weiteren wurden niedrige DHEA-Konzentrationen mit einem erhöhtem Schlaganfallrisiko bei 461 Patientinnen aus der *Nurse Health Study* assoziiert (Jimenez et al. 2013). Liu et al. (2013) fanden signifikant erniedrigte DHEA-Konzentrationen bei 51 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zu 49 gesunden Kontrollpersonen. Darüber hinaus wurden niedrige DHEA-Konzentrationen mit einem höheren Risiko für erektile Dysfunktionen bei Männern assoziiert (Basar et al. 2005; Alexopoulou et al. 2001).

Obwohl einige dieser zahlreichen Studien, in denen die Auswirkungen der altersbedingten DHEA-Abnahme erforscht wurden, inhomogene Ergebnisse lieferten, insbesondere hinsichtlich der Verbindung zwischen DHEA und Langlebigkeit sowie kardiovaskulärer Erkrankungen und kognitiver Funktionen, wurde in vielen Studien eine Korrelation zwischen niedrigen DHEA-Konzentrationen und dem Auftreten altersassoziierter Erkrankungen beschrieben. Die Schlussfolgerung, dass höhere DHEA(S)-Konzentrationen im Körper sich grundsätzlich positiv auf die Gesundheit auswirken und ein gesundes Altern fördern, hat sich auch in der breiten Öffentlichkeit durchgesetzt (Page et al 2008). Zahlreiche Studien beschäftigten sich mit dem möglichen Nutzen einer DHEA-Hormontherapie auf die Gesundheit und das Altern.

### 3.1.2.3 Wirkungen einer DHEA-Behandlung auf den Bewegungsapparat und Stoffwechselprozesse

Einen Schwerpunkt in Studien mit älteren gesunden Probanden bildete die Untersuchung metabolischer Effekte des DHEA. Von besonderem Interesse waren dabei Prozesse wie die Zunahme an Körperfett und Abnahme der Muskelmasse sowie Änderungen im Fettstoffwechsel und Glucosestoffwechsel, die mit höherem Alter einhergehen. Eine Reihe von Studien untersuchten zudem neben der Wirkung von DHEA auf die Körperzusammensetzung auch Wirkungen auf Muskelkraft und körperliche Leistungsfähigkeit.

Bereits 1994 wurde die Wirkung einer Behandlung mit DHEA bei 13 Männern und 17 Frauen im Alter von 40 bis 70 Jahren auf Androgenkonzentrationen, Fettstoffwechsel, Insulinsensitivität, Körperfettmasse, Sexualität und Allgemeinbefinden untersucht (Morales et al. 1994). Die Behandlung umfasste eine orale Einnahme von 50 mg DHEA täglich über einen Zeitraum von sechs Monaten. Bereits zwei Wochen nach Beginn der Studie hatten sich die DHEA-Konzentrationen denen, die natürlicherweise bei jungen Erwachsenen vorkommen, angeglichen. Insbesondere bei Frauen konnten erhöhte Spiegel der männlichen Geschlechtshormone Androstendion, Testosteron und Dihydrotestosteron gemessen werden. Es wurde ein leichter Abfall des HDL-Cholesterins beobachtet, Insulinsensitivität und Körperfettmasse blieben unverändert. Darüber hinaus wurden nach zwölfwöchiger Behandlung von 82% der Frauen und 67% der Männer Verbesserungen des physischen und psychischen Allgemeinbefindens wie eine Besserung der Schlafqualität, Steigerung der Energie und eine verbesserte Stressbewältigung berichtet (Morales et al. 1994). In einer nachfolgenden Studie untersuchten die Forschenden die Wirkung einer DHEA-Behandlung bei neun Männern und zehn Frauen im Alter von 50 bis 65 Jahren mit einer höheren Dosis von 100 mg DHEA täglich über einen Zeitraum von sechs Monaten auf die Hormonkonzentration, Körperzusammensetzung und Muskelkraft (Morales et al. 1998). Die Einnahme von täglich 100 mg DHEA erhöhte die Konzentrationen an DHEA bis auf die Level, die bei jungen Menschen vorkommen, bei DHEAS sogar darüber hinaus. Ausschließlich bei männlichen Probanden zeigte sich eine Abnahme der Körperfettmasse und ein Anstieg der Muskelkraft, während bei den weiblichen Teilnehmern eine Zunahme der gesamten Körpermasse verzeichnet wurde (Morales et al. 1998). Andere Studien beschrieben ebenfalls eine Senkung der Fettmasse, eine Erhöhung der fettfreien Körpermasse sowie eine Erhöhung von Muskelkraft bei älteren Männern unter DHEA-Einnahme (Yen et al. 1995). Villareal und Holoszy (2004) konnten in ihrer Studie mit 28 Männern und 28 Frauen im Alter von 65 bis 78 Jahren, die täglich 50 mg DHEA oder ein Placebo einnahmen, zeigen, dass die DHEA-Therapie im Vergleich zum Placebo zu einer Abnahme des viszeralen und subkutanen Fettgewebes sowie zu einer verbesserten Insulinsensitivität führte. Die Wissenschaftler schlossen daraus, dass DHEA für den Einsatz zur Prävention und Therapie des metabolischen Syndroms geeignet sei (Villareal und Holoszy 2004).

Des Weiteren wurde die Wirkung einer DHEA-Therapie in Kombination mit körperlichem Training bei 99 älteren Frauen (Durchschnittsalter 76,6 +/-6 Jahre) erforscht, die sich durch niedrige DHEAS-Spiegel, eine niedrige Knochenmasse und Gebrechlichkeit auszeichneten. Die Teilnehmerinnen erhielten 50 mg DHEA täglich oder ein Placebo über einen Zeitraum von sechs Monaten und nahmen an einem 90-minütigem körperlichen Training zweimal pro Woche teil (Kenny et al. 2010a). Die Behandlung mit DHEA in Kombination mit körperlichem Training führte zur Verbesserung der Kraft und Funktion der unteren Extremitäten. Es wurden keine Auswirkungen auf die Knochendichte beobachtet (Kenny et al. 2010a).

Es gab jedoch auch Studien, in denen keine Effekte einer DHEA-Behandlung auf die beschriebenen Untersuchungsparameter beobachtet wurden. So wurden bei zwölf Männern im Alter von 59 +/-4,8 Jahren, die täglich 50 mg DHEA oder Placebo über einen Zeitraum von drei Monaten erhielten, keinerlei Veränderungen von Parametern wie Glukosestoffwechsel, Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin, Verteilung des Fettgewebes, Konzentrationen von Testosteron, Östrogenen und PSA (Prostata-spezifisches Antigen) oder Insulinsensitivität unter Therapie beobachtet. Lediglich die DHEAS-Konzentrationen waren unter DHEA-Einnahme signifikant angestiegen (Jedrzejuk et al. 2003).

Auch Flynn et al. (1999) fanden bei 39 älteren Männern nach sechsmonatiger DHEA-Behandlung mit 100 mg täglich keine Wirkungen auf die Körperzusammensetzung, allgemeines Wohlbefinden oder Sexualfunktion. Eine zwölfmonatige Einnahme von 50 mg DHEA pro Tag bei 280 gesunden männlichen und weiblichen Proband\*innen im Alter von 60 bis 80 Jahren führte zu erhöhten DHEA-Konzentrationen unter den Behandelten, die sonst bei jüngeren Personen im Alter zwischen 20 und 50 Jahren gemessen werden. Es gab jedoch keine Hinweise auf positive Wirkungen der DHEA-Behandlung auf Zustand und Funktion der Muskulatur (Percheron et al. 2003). Obwohl sich die DHEA-Einnahme in Kombination mit körperlichem Training in einigen Studien positiv auf Muskelmasse und Funktion auswirkte (Villareal und Holoszy 2006; Kenny et al. 2010a) und DHEA die Effekte des Trainings sogar potenzierte (Villareal und Holoszy 2006), konnten andere Studien diese Effekte nicht beobachten. Eine zwölfwöchige DHEA-Behandlung mit einer Dosis von 50 mg/Tag in 31 untrainierten Frauen nach der Menopause, die zusätzlich körperliches Training erhielten, hatte die Konzentrationen von DHEAS, Testosteron und Östrogenen erhöht. Das Training in der Placebogruppe führte zu einer verbesserten körperlichen Leistungsfähigkeit, günstigeren Körperzusammensetzung und Insulinsensitivität, die Behandlung mit DHEA erbrachte jedoch keinen zusätzlichen Nutzen (Igwebuike et al. 2008).

Eine Studie zur Untersuchung der Wirkung von DHEA auf Knochendichte und Körperzusammensetzung mit zehn Frauen und acht Männer zwischen 72 und 74 Jahren, die eine DHEA-Einnahme von 50 mg/Tag über sechs Monate umfasste, zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe bei beiden Geschlechtern eine Erhöhung der Knochendichte, insbesondere im Bereich der Lendenwirbelsäule und des Oberschenkelknochens, sowie eine Senkung der Körperfettmasse und eine Erhöhung der fettfreien Körpermasse (Villareal et al. 2000). Auch

in diversen anderen Studien konnte eine positive Wirkung einer DHEA-Behandlung auf die Knochendichte sowohl bei älteren Frauen nach der Menopause (Villareal et al. 2000; Weiss et al. 2009; von Mühlen et al. 2008; Jankowski et al. 2006; 2008) als auch bei älteren Männern (Villareal et al. 2000; Jankowski et al. 2006; 2008; Nair et al. 2006) beobachtet werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass einige Studien einige wenige Wirkungen von DHEA auf den Bewegungsapparat und Stoffwechselprozesse aufzeigten. Insbesondere wurden unter Behandlung eine Abnahme der Fettgewebsmasse und eine Zunahme an fettfreier Körpermasse und Muskelkraft beschrieben. Allerdings gab es auch hier wesentliche geschlechtsspezifische Unterschiede. Der Vergleich zwischen körperlichem Training mit und ohne DHEA-Einnahme bei älteren Frauen zeigte keinen zusätzlichen Nutzen durch die DHEA-Einnahme auf. In mehreren Studien wurden zudem keine günstigen Effekte auf Parameter wie Muskelmasse, Muskelkraft, Fettstoffwechsel oder Glukosestoffwechsel beobachtet. Etwas günstiger fielen hingegen die Ergebnisse zur Wirkung auf die Knochendichte aus.

#### **3.1.2.4 Wirkungen einer DHEA-Behandlung auf Stimmung und Wohlbefinden**

Eine Reihe von Studien zur Wirkung von DHEA auf die Stimmung älterer Männer und Frauen beschrieben stimmungsaufhellende und bei Testpersonen mit Depressionen auch antidepressive Effekte des Hormons (Bloch 1999; Wolkowitz 1999). In einer Studie mit 23 Frauen und 23 Männern mit Depressionen im Alter zwischen 45 und 65 Jahren, die zunächst 90 mg DHEA pro Tag über drei Wochen und anschließend 450 mg DHEA pro Tag über weitere drei Wochen oder ein Placebo über sechs Wochen einnahmen, wurde eine signifikante Verbesserung der depressiven Symptome nach sechswöchiger Behandlung mit DHEA sowie eine Verbesserung der Sexualität beschrieben (Schmidt et al. 2005).

Strous et al. (2003) untersuchten die Wirkung einer DHEA-Behandlung auf die Steuerung negativer Symptome der Schizophrenie. Sie behandelten 30 an Schizophrenie erkrankte Personen mit 100 mg DHEA oder Placebo über sechs Wochen und stellten eine signifikante Verbesserung der negativen Symptome sowie auch Besserung von Depressionen und Angstzuständen bei den behandelten Personen fest (Strous et al. 2003).

#### **3.1.2.5 Wirkungen einer DHEA-Behandlung auf kognitive Funktionen**

Mit dem alterskorrelierten Absinken der DHEA-Konzentrationen wurde auch die Abnahme der kognitiven Funktionen in höherem Alter in Verbindung gebracht. Dies führte zu der Annahme, eine DHEA-Substitution bei älteren Menschen könnte zu einer Verbesserung der Gedächtnisleistung führen (Sorwell und Urbanski 2010). Nachdem in Studien an Tieren günstige Wirkungen von DHEA auf kognitive Funktionen im Sinne des Anti-Aging wie eine schützende Wirkung auf Nervenzellen gegenüber oxidativem Stress (Bastianetto et al. 1999) und Toxizität (Kimonides et al. 1998), gesteigertes Überleben, Wachstum und Entwicklung der Nervenzellen (Karishma und Herbert 2002) sowie gedächtnisverbessernde Effekte (Flood et al. 1988) beschrieben worden waren, widmete man sich der Erforschung eines möglichen Nutzens der DHEA-Behandlung bei Menschen (Sorwell und Urbanski 2010).

Klinische Studien an älteren Personen haben jedoch bislang keine überzeugenden Ergebnisse hinsichtlich günstiger Anti-Aging-Wirkungen oder Verbesserungen kognitiver Funktionen geliefert (Sorwell und Urbanski 2010; Samaras et al. 2013; Naqvi et al. 2013). Wolf et al. (1997) behandelten 40 gesunde ältere Männer und Frauen zwei Wochen lang mit 50 mg DHEA täglich oder einem Placebo. Van Niekerk (2001) behandelte in einer weiteren placebokontrollierten Doppelblindstudie mit 46 Männern im Alter zwischen 62 und 76 Jahren die Probanden mit 50 mg DHEA über 13 Wochen. Kritz-Silverstein et al. (2008) führten eine Studie mit 110 männlichen und 115 weiblichen Teilnehmern im Alter von 55 bis 85 Jahren durch, die über einen Zeitraum von einem Jahr 50 mg DHEA pro Tag oder Placebo einnahmen. In keiner dieser Studien konnte eine signifikante Verbesserung kognitiver Funktionen unter DHEA-Behandlung ermittelt werden (Wolf et al. 1997; van Niekerk et al. 2001; Kritz-Silverstein et al. 2008). Weitere Studien zur Wirkung einer DHEA-Therapie auf kognitive Funktionen lieferten ebenfalls keine signifikanten Ergebnisse (Grimley Evans et al. 2006; Wolf et al. 1998; Barnhart et al. 1999). Die Behandlung mit DHEA zeigte zudem keine günstigen Effekte bei Patienten mit Alzheimer Demenz (Wolkowitz et al. 2003).

Parsons et al. (2006) beobachteten sogar einen negativen Zusammenhang zwischen kognitiven Funktionen und DHEA-Behandlung. Elf Frauen im Alter zwischen 46 und 66 Jahren erhielten über sechs Monate 25 mg DHEA täglich, neun Frauen erhielten über den gleichen Zeitraum ein Placebo. Die Forschenden beobachteten kognitive Defizite, die in der Gruppe der mit DHEA behandelten postmenopausalen Frauen zunahmen. Diese Defizite umfassten unter anderem Schwierigkeiten bei der Aufmerksamkeit, Benennung oder nonverbaler Intelligenz (Parsons et al. 2006). Trotz einiger vielversprechender Ergebnisse bei Untersuchungen mit Tieren konnte demnach keine nützliche Wirkung von DHEA auf kognitive Funktionen bei älteren Personen beobachtet werden.

### **3.1.2.6 Wirkungen einer DHEA-Behandlung auf kardiovaskuläre Erkrankungen und deren Risikofaktoren**

Zahlreiche Studien haben eine inverse Beziehung zwischen DHEA-Konzentrationen im Blut und kardiovaskulären Erkrankungen bei älteren Personen aufgezeigt (Mannic et al. 2015). Das alterskorrelierte Absinken der DHEA-Konzentrationen wurde dabei mit einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert. Es ist daher angenommen worden, dass höhere DHEA-Konzentrationen und eine Behandlung mit DHEA das Auftreten dieser Erkrankungen verhindern könnten (Mannic et al. 2015; Page et al. 2008).

Da die KHK auf eine Arteriosklerose der Herzkranzgefäße zurückgeht und als Auslöser hierfür Schäden des Endothels (Innenschicht der Gefäße) angesehen werden (Dill und Hamm 2009), wurden Wirkungen einer DHEA-Behandlung auf die Endothelfunktion untersucht. In einer Studie mit 24 Männern mit Hypercholesterinämie und einem durchschnittlichen Alter von 54 Jahren, die täglich 25 mg DHEA über einen Zeitraum von zwölf Wochen erhielten, zeigten sich Verbesserungen der Endothelfunktion und Insulinsensitivität, die sich wiederum protektiv auf das Entstehen kardiovaskulärer Erkrankungen auswirken können

(Kawano et al. 2003). Auch die Einnahme von 100 mg DHEA pro Tag über einen Zeitraum von drei Monaten wirkte sich bei 36 gesunden Frauen nach der Menopause günstig auf die Endothelfunktion aus und führte zu einem Absinken des Gesamtcholesterins bei den behandelten Frauen (Williams et al. 2004). Obwohl einige Beobachtungsstudien einen Zusammenhang zwischen niedrigen DHEA-Konzentrationen und höherem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Männern und postmenopausalen Frauen aufzeigten, haben die meisten klinischen Studien jedoch keine überzeugenden positiven Effekte einer DHEA-Einnahme hinsichtlich der Arteriosklerose oder kardiovaskulärer Risikofaktoren beschrieben (Mannic et al. 2015; Goel und Cappola 2011; Samaras et al. 2013).

Zwar wurden in einer Studie unter Behandlung mit 25 mg DHEA über zwölf Monate bei 20 Frauen nach der Menopause signifikant höhere Mengen an HDL, sowie niedrigere Konzentrationen an LDL und Triglyzeriden festgestellt (Lasco et al. 2001). Solch eine Lipid-Konstellation wirkt sich im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko protektiv aus, da Erhöhungen des LDL-Cholesterins und der Triglyzeride sowie erniedrigtes HDL-Cholesterin wichtige Risikofaktoren für die KHK darstellen (Herold 2019). Allerdings wurde in anderen Studien die Einnahme von DHEA mit einem Absinken des HDL-Cholesterins assoziiert (Mannic et al. 2015; Samaras et al. 2013), das für antioxidative, entzündungshemmende und endothelprotektive Vorgänge von Bedeutung ist. Eine HDL-Verminderung erhöht das Risiko für Arteriosklerose (Herold 2019). Eine Vielzahl an Studien zeigte zudem keine Verbindung zwischen einer DHEA-Einnahme und Lipid-Konstellationen auf (Christiansen et al. 2007; Panjari et al. 2009; Jedrzejuk et al. 2003).

Obwohl Lasco et al. (2001) sowie einige andere Studien bei postmenopausalen Frauen neben günstigen Wirkungen von DHEA auf das HDL- und LDL-Cholesterin ebenso eine gebesserte Insulinsensitivität beobachteten, zeigte die Mehrheit der klinischen Studien keine Wirkung einer DHEA-Einnahme auf Glukosetoleranz oder Diabetes mellitus (Samaras et al. 2013). Diese Parameter sind in Bezug auf die KHK von Bedeutung, da Diabetes mellitus und eine Glukosetoleranzstörung weitere Risikofaktoren für die KHK darstellen. Günstige Effekte einer Therapie mit DHEA auf Insulinsensitivität und Übergewicht sowie eine schützende Wirkung in Bezug auf Arteriosklerose wurden hauptsächlich in Studien an Tieren beobachtet (Samaras et al. 2013). Trotz einiger weniger günstiger Effekte einer DHEA-Einnahme auf kardiovaskuläre Risikofaktoren lieferten die meisten Studien mit älteren Personen keine überzeugenden Ergebnisse hinsichtlich des Nutzens einer DHEA-Behandlung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen.

### 3.1.3 Östrogene

Östrogene gehören zu den weiblichen Sexualhormonen und werden überwiegend in den Ovarien, zu einem geringeren Teil auch in der Nebennierenrinde sowie bei Männern in den Hoden gebildet. Bei den weiblichen Sexualhormonen wird zwischen den Östrogenen, zu

denen Östradiol, Östron und Östriol gehören, und den Gestagenen, z. B. Progesteron, unterschieden (Kächler 2005; Teschner 2009). Reguliert werden die Bildung und Ausschüttung der Sexualhormone über den Hypothalamus und die Hypophyse, ähnlich der Hypothalamus-Hypophysen-Achse beim Wachstumshormon.

Im Hypothalamus werden die Releasing-Hormone FSH-RH und LH-RH gebildet, die die Hypophyse zur Sekretion der Hormone FSH (Follikelstimulierendes Hormon) und LH (Luteinisierendes Hormon) anregen. Das FSH steuert die Bildung der Östrogene und das LH die der Gestagene in den Eierstöcken. Östrogene und Gestagene wirken wiederum auf Hypothalamus und Hypophyse zurück, so dass eine höhere Konzentration an Östrogenen und Gestagenen im Blut die Bildung und Ausschüttung der jeweiligen Hormone aus Hypothalamus und Hypophyse hemmt (Kächler 2005; Teschner 2009).

Die Wirkung der Östrogene wird über die Bindung an spezifische Rezeptoren in Zellen vermittelt. Mit den gebundenen Rezeptoren gelangen die Hormone in die Zellkerne, wo sie an DNA binden und die Genexpression, die Biosynthese von Genprodukten wie bestimmter Proteine, beeinflussen. Die Östrogene sind bei Frauen hauptsächlich für die Entwicklung und das Wachstum der primären Geschlechtsmerkmale, zu denen die Eierstöcke, Eileiter, die Gebärmutter und die Vagina gehören sowie der sekundären Geschlechtsmerkmale wie die charakteristische Verteilung des Unterhautfettgewebes und die Entwicklung der Brustdrüse verantwortlich (Kächler 2005). Damit zeigen sie sowohl genitale als auch extragenitale Wirkungen. Zu den extragenitalen Wirkungen zählen, neben der charakteristischen Fettverteilung an Oberschenkeln und Hüften bei Frauen, die anabole Wirkung auf den Eiweiß- und Knochenstoffwechsel, eine Förderung der Kalziumeinlagerung in die Knochen, Schluss der Wachstumsfugen der Knochen, Senkung der Körpertemperatur und des Blutdrucks, Hemmung der Talgbildung in den Talgdrüsen der Haut, Zunahme der Bildung des HDL-Cholesterins und Abnahme des LDL-Cholesterins sowie Zurückhaltung von Natrium und Körperwasser und damit eine verminderte Ausscheidung. Die Gestagene und hier insbesondere das Progesteron sind für den Erhalt der Schwangerschaft von großer Bedeutung. In der Gebärmutter ist das Progesteron für die Umwandlung der Schleimhaut und damit für die Vorbereitung der Gebärmutter auf die Einnistung der befruchteten Eizelle verantwortlich. In der Brustdrüse fördert es die Bildung des Muttermilchfördernden Milchgangsystems (Kächler 2005).

Die sexuelle Entwicklung der Frau geht mit einer gesteigerten Bildung an Geschlechtshormonen einher. In der sogenannten Präpubertät (8. – 12. Lebensjahr) kommt es zunächst zu einem Wachstumsschub und zu einer gesteigerten Bildung an DHEA, weshalb man diesen Entwicklungsabschnitt auch als Adrenarche bezeichnet. In der Pubertät (10. – 14. Lebensjahr) erfolgt ein Anstieg an FSH-RH und LH-RH, sowie der Gonadotropine FSH, LH und der Östrogene. Es folgen die Entwicklungsabschnitte der Thelarche (Brustentwicklung), Pubarche (Schambehaarung), Gebärmutterwachstum, Menarche (1. Menstruationsblutung) und die Entwicklung der Menstruationszyklen bei der geschlechtsreifen Frau (Emminger

und Kia 2010). Die Hormonproduktion der geschlechtsreifen Frau unterliegt dabei zyklusabhängigen Schwankungen. Zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr tritt das Klimakterium, die sogenannten Wechseljahre ein. Es beschreibt die Übergangsphase von der Geschlechtsreife zum Senium. Ursache hierfür ist das allmähliche Erlöschen der zyklischen Funktion der Eierstöcke mit einer Abnahme der Östrogenspiegel. Ein zentrales Ereignis stellt hier die Menopause dar, die letzte Menstruationsblutung. Man unterteilt das Klimakterium daher auch in die Prä-, Peri- und Postmenopause ein (Pschyrembel 2004; Emminger und Kia 2010). Während des Klimakteriums kommt es bei vielen Frauen zum Auftreten verschiedener psychischer oder physischer Beschwerden unterschiedlicher Ausprägung (Eberhardt et al. 2007).

Indiziert ist eine Hormontherapie mit weiblichen Steroidhormonen für die Behandlung von klimakterischen Beschwerden. Dabei steht die Behandlung von sogenannten vasomotorischen Symptomen wie Hitzewallungen und Schweißausbrüchen im Vordergrund sowie urogenitalen Symptomen wie der vaginalen Atrophie (Ortmann et al. 2011). Die Behandlung verfolgt dabei das Ziel, die vasomotorischen Symptome und die Anzeichen von vaginaler Atrophie zu beheben oder zu vermindern.

Zu weiteren Beschwerden von Frauen in den Wechseljahren, die einzeln oder kombiniert auftreten und ebenfalls häufig zum klimakterischen Syndrom gezählt werden, gehören depressive Verstimmungen, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Stimmungsschwankungen sowie Störungen der Konzentrationsfähigkeit und des Erinnerungsvermögens. Dabei handelt es sich jedoch nicht um spezifische Beschwerden der Wechseljahre, sie können vielmehr auch durch die vasomotorischen Symptome bedingt sein oder andere Ursachen haben (Ortmann und König 2005; Eberhardt et al. 2007).

Eine allgemeine Behandlung mit Östrogenpräparaten zur Vorbeugung von Osteoporose und damit einhergehendem erhöhten Frakturrisiko wird aufgrund der in Studien aufgezeigten Risiken der Hormontherapie nicht empfohlen. Bei Frauen mit einem hohen Risiko für Knochenbrüche und nach gründlicher Abwägung der Risiken und Nutzen einer Behandlung kann eine Hormontherapie zur Prävention erwogen werden, wenn gegen die üblicherweise zur Behandlung der Osteoporose zugelassenen Medikamente eine Unverträglichkeit besteht oder diese kontraindiziert sind (DGGG 2009).

### **3.1.3.1 Auswirkungen der Konzentrationsabnahme von Östrogenen auf den Alternsprozess und altersassoziierte Erkrankungen**

Parallel zum Absinken der Östrogenkonzentrationen in der Menopause wurden bei Frauen eine signifikante Abnahme von Muskelmasse und Muskelkraft beschrieben, die im Verlauf zu Einschränkungen in der körperlichen Leistungs- und Funktionsfähigkeit führen können (Horstman et al. 2012; Sipilä und Poutamo 2003). Es wird angenommen, dass diese Entwicklung mit den absinkenden Östrogenkonzentrationen im Zusammenhang steht, insbesondere da höhere Konzentrationen an Östrogenen bei älteren Frauen mit einer höheren Muskelkraft und einer geringeren Rate an Knochenbrüchen in Verbindung gebracht wurden (Sipilä und



Poutamo 2003). Des Weiteren wurde den Östrogenen eine Rolle bei Muskelreparatur- und Regenerationsmechanismen zugesprochen sowie eine antioxidative Funktion (Horstman et al. 2012; Viña et al. 2006).

Neben dem markanten Rückgang an Muskelmasse, kommt es bei Frauen nach der Menopause ebenfalls zu einer deutlichen Abnahme der Knochendichte mit Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel und einem erhöhten Risiko für Osteoporose (Wend et al. 2012; Horstman et al. 2012). Bereits 1940 wurde die postmenopausale Osteoporose von Albright et al. (1940) beschrieben und mit dem Mangel an Östrogenen in Verbindung gebracht.

Weitere Auswirkungen des Rückgangs der Östrogenproduktion in den Wechseljahren sind in Bezug auf das Fettgewebe beobachtet worden. Bis zur Menopause der Frauen gibt es wesentliche Unterschiede in der Fettgewebsverteilung zwischen Männern und Frauen. Im Gegensatz zum männlichen Organismus verfügen Frauen in dieser Zeit über mehr Unterhautfettgewebe, wobei ein Anstieg des abdominellen Fettgewebes durch die Östrogene bei Frauen unterdrückt zu sein scheint, während Männer eher zu der Ansammlung von abdominellen Fettgewebe neigen (Wend et al. 2012). Bei Frauen kommt es nach der Menopause hingegen bedingt durch die abnehmenden Östrogenkonzentrationen zu einem erhöhten Anstieg des abdominellen Fettgewebes, was nicht selten in einem Anstieg des Körpergewichts und Übergewicht resultiert. Übergewicht und insbesondere ein Anstieg der Bauchfettleibigkeit begünstigen das Metabolische Syndrom und stellen Risikofaktoren für die KHK dar (Carr 2003; Dill und Hamm 2009).

Diverse Studien haben gezeigt, dass Östrogene ebenfalls kognitive Funktionen beeinflussen und eine neuroprotektive Wirkung auf das Gehirn haben. So lassen sich Östrogenrezeptoren sowohl im Hippocampus als auch im Frontallappen des Gehirns finden. Es wurde eine schützende Funktion der Östrogene vor kognitiven Beeinträchtigungen angenommen, die mit höherem Alter auftreten. Der Rückgang der Östrogenproduktion nach der Menopause kann daher gravierende Auswirkungen auf das Lernverhalten und Gedächtnis haben sowie zu einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Hirnschädigungen und neurodegenerativen Erkrankungen im höheren Alter führen (Genazzani et al. 2007). Berichte von Frauen über ein Nachlassen des Konzentrationsvermögens und Verschlechterung des Gedächtnisses in epidemiologischen Studien zeigten, dass es sich hierbei um häufige Begleiterscheinungen der Wechseljahre handelt. In Studien wurde zudem ein Zusammenhang zwischen abnehmenden Östrogenkonzentrationen und zunehmender Verschlechterung des episodischen Langzeitgedächtnisses beschrieben, in dem persönliche Erlebnisse gespeichert sind (Morrison et al. 2006). Hinsichtlich depressiver Erkrankungen gab es widersprüchliche Ergebnisse. So konnte eine Reihe von Studien kein erhöhtes Risiko für depressive Erkrankungen während der Menopause feststellen, während wiederum andere Studien durchaus ein erhöhtes Risiko für Depressionen mit der Menopause in Zusammenhang brachten (Morrison et al. 2006).

Insgesamt wurde eine Reihe körperlicher Veränderungen und Erkrankungen, die gehäuft im höheren Alter auftreten, mit der Abnahme der Östrogenkonzentrationen in den Wechseljahren in Zusammenhang gebracht. Eine Einnahme von Hormonpräparaten in den Wechseljahren und darüber hinaus sollte daher nicht nur Wechseljahresbeschwerden lindern, sondern auch altersassoziierten Erkrankungen und Beeinträchtigungen entgegenwirken und die Lebensqualität verbessern oder das Leben verlängern (Samaras et al. 2014).

### **3.1.3.2 Auswirkungen einer Östrogentherapie auf Mortalität und Langlebigkeit**

Paganini-Hill et al. (2018) untersuchten in ihrer Studie die Wirkungen einer Östrogenbehandlung auf die Mortalität von älteren Frauen in den Wechseljahren. Die Untersuchungen wurden mit insgesamt 8801 Frauen durchgeführt, die sich zu Beginn der Studie im Alter zwischen 44 und 101 Jahren befanden und über einen Zeitraum von 22 Jahren (1981 bis 2003) beobachtet wurden. Es verstarben insgesamt 6626 dieser Frauen im durchschnittlichen Alter von 88 Jahren (im Alter zwischen 59 und 110 Jahren). Dabei wiesen Personen mit Östrogentherapie eine geringere Sterblichkeitsrate auf (52,9 pro 1000 Personenjahre) als solche ohne (56,5 pro 1000 Personenjahre). Das Sterberisiko nahm zudem mit zunehmender Dauer der Hormonbehandlung ab. Es war überdies geringer bei denjenigen, bei denen die Behandlung noch nicht so weit zurücklag. Das niedrigste Sterberisiko hatten Langzeitnutzer, die länger als 15 Jahre mit Hormonen behandelt worden waren (Sterberate von 50,4 pro 1000 Personenjahre). Interessanterweise war das Sterberisiko bei einer geringen Dosis an Hormonen ( $< 0,625$  mg) ebenfalls leicht erniedrigt gegenüber denjenigen Personen, die die Hormone in höheren Dosierungen einnahmen. Insgesamt konnte unter Hormonbehandlung ein um 15% reduziertes Sterberisiko verzeichnet werden. Die Forschenden schlossen daraus, dass eine Langzeitbehandlung mit Östrogenen das Leben verlängern könne (Paganini-Hill et al. 2018). Auch frühere Beobachtungsstudien hatten ein erniedrigtes Mortalitätsrisiko mit der Einnahme von Östrogenpräparaten assoziiert (Petitti et al. 1987; Sturgeon et al. 1995; Ettlinger et al. 1996; Rodriguez et al. 2001). Eine zehnjährige Behandlung mit Hormonen führte zu einer Erhöhung der Lebenserwartung um nahezu zwei Jahre, wenn die Behandlung im Alter von 50 Jahren begonnen wurde (Daly et al. 1992).

Andere Studien konnten hingegen keinen Zusammenhang zwischen Östrogentherapie und Langlebigkeit aufzeigen. So fanden Hulley et al. (1998) in ihrer Studie mit 2763 postmenopausalen Frauen unter 80 Jahren (Durchschnittsalter 66 Jahre) mit vorbekannter KHK, bei denen untersucht werden sollte, ob sich die Hormonbehandlung als Sekundärprophylaxe künftiger kardiovaskulärer Ereignisse eigne, weder günstige Effekte einer Östrogenbehandlung hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse, noch einen signifikanten Effekt auf die Mortalität. Die Frauen erhielten in dieser Studie über einen Zeitraum von 4,1 Jahren ein Kombinationspräparat mit 0,625 mg Östrogen und 2,5 mg Progesteron täglich oder ein Placebo. Eine Reduktion an kardiovaskulären Ereignissen war hier über diesen Zeitraum unter Behandlung nicht beobachtet worden. Es zeigte sich jedoch eine erhöhte Rate an venösen

thromboembolischen Ereignissen und Erkrankungen der Gallenblase unter Hormonbehandlung gegenüber der Placebogruppe (Hulley et al. 1998).

Auch nachdem Hulley et al. (2002) ihre HERS-Studie mit 2321 Frauen weitere 2,7 Jahre weiterführten (HERS II-Studie), wurde kein Effekt einer Hormontherapie auf die Sterberate beobachtet, während die Zahl an thromboembolischen Ereignissen und Gallenblasenerkrankungen weiter anstieg. Auch Viscoli et al. (2001) konnten in ihrer doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie zum Nutzen der Östrogentherapie als Sekundärprophylaxe zerebrovaskulärer Ereignisse keine Reduktion der Mortalität oder des Auftretens von Schlaganfällen beobachten. Dabei erhielten 664 postmenopausale Frauen im durchschnittlichen Alter von 71 Jahren, die an einer zerebrovaskulären Erkrankung litten und vor kurzem einen Schlaganfall oder eine TIA erlitten hatten, täglich 1 mg eines Östradiol-Präparates über 2,8 Jahre. Die Frauen, die das Hormon einnahmen, hatten vielmehr ein erhöhtes Risiko, einen zum Tod führenden Schlaganfall zu erleiden (Viscoli et al. 2001). Allgemein lieferten Studien, die den Zusammenhang zwischen einer Östrogentherapie und Langlebigkeit untersuchten, demnach widersprüchliche Ergebnisse. Zudem traten in einigen Studien schwere Nebenwirkungen auf, die das Leben eher noch verkürzen könnten.

### **3.1.3.3 Wirkungen einer Östrogentherapie auf Bewegungsapparat und Stoffwechselprozesse**

Wie bereits beschrieben wurde ein Zusammenhang zwischen der absinkenden Konzentration an Östrogenen und einer Abnahme von Muskelkraft und Muskelmasse in höherem Alter angenommen. Verglichen mit dem kontinuierlichen Muskelabbau während des Alterns im männlichen Organismus, zeigt sich bei Frauen ein eher abrupter und erhöhter Rückgang von Muskelkraft und Muskelmasse um den Zeitpunkt der Menopause herum (Lowe et al. 2010). Phillips et al. (1993), die diese zeitlichen Verläufe des Muskelabbaus bei Männern und Frauen untersuchten, fanden in ihrer Studie mit insgesamt 273 Teilnehmern, von denen 176 männlich, 30 Frauen vor der Menopause und 67 peri- oder postmenopausale Frauen waren, keine signifikanten Unterschiede zwischen jüngeren Männern und Frauen vor der Menopause hinsichtlich der Muskelkraft. Während der Menopause kam es hingegen zu einer deutlichen Abnahme der Muskelkraft bei Frauen, während der Muskelabbau bei Männern hauptsächlich erst im Alter um die 60 Jahre auftrat und eher kontinuierlich fortschritt. Zusätzlich wurden in dieser Studie noch 25 Frauen im Alter zwischen 42 und 72 Jahren unter Behandlung mit Hormonersatztherapie untersucht. Dieser starke Muskelabbau zum Zeitpunkt der Menopause war bei den Frauen, die mit Hormonpräparaten behandelt wurden, erfolgreich verhindert worden (Phillips et al. 1993). Eine Reihe weiterer Studien untersuchten ebenfalls die Wirkungen der Östrogentherapie auf die Muskelkraft bei Frauen in den Wechseljahren. Doch nicht alle Studien zeigten günstige Effekte einer Behandlung auf die Muskelkraft (Meeuwssen et al. 2000). Greising et al. (2009) führten eine Metaanalyse durch, in der sie anhand der vorhandenen Literatur die Muskelkraft von postmenopausalen Frauen mit und ohne Hormontherapie verglichen. Sie werteten hierbei 23 relevante Studien aus und fanden heraus,

dass Frauen unter Hormonbehandlung eine durchschnittlich um fünf Prozent erhöhte Muskelkraft gegenüber unbehandelten Frauen aufwiesen. Sie folgerten daraus, dass sich eine Hormonbehandlung günstig auf die Muskelkraft von postmenopausalen Frauen auswirke (Greising et al. 2009).

Günstige Effekte einer Östrogenbehandlung konnten ebenfalls in Studien an postmenopausalen weiblichen Zwillingen gezeigt werden. Ronkainen et al. (2009) untersuchten 15 eineiige weibliche Zwillingspaare im Alter zwischen 54 und 62 Jahren, von denen ein Zwilling eine Hormonbehandlung erhielt und der andere nicht. Bei den Zwillingen mit Hormonersatztherapie konnten eine verbesserte Mobilität, erhöhte Muskelkraft und eine günstige Körperzusammensetzung mit Abnahme der Fettgewebsmasse gegenüber den Zwillingsschwestern ohne Hormontherapie beobachtet werden. Man schloss daraus, dass die Hormonbehandlung zur Prävention von Muskelschwäche und Mobilitätseinschränkungen von Frauen im höheren Alter geeignet sei (Ronkainen et al. 2009). Insgesamt konnte in Studien ein Zusammenhang zwischen der absinkenden Hormonkonzentration in höherem Alter und Abnahme von Muskelmasse und Muskelkraft hergestellt werden. In einigen Studien zeigte sich zudem eine Erhöhung der Muskelkraft unter Behandlung mit Hormonpräparaten.

#### **3.1.3.4 Wirkungen einer Östrogentherapie auf kardiovaskuläre Erkrankungen**

Frauen erkranken vor ihrer Menopause grundsätzlich seltener an kardiovaskulären Erkrankungen als Männer im gleichen Alter. Nach der Menopause gibt es hingegen keinen relevanten Unterschied der Häufigkeit für Herzkreislauferkrankungen. Daher wurde vermutet, dass ein Zusammenhang zwischen Östrogenen und kardiovaskulären Erkrankungen bestünde und dass Frauen vor der Menopause durch die Östrogene vor kardiovaskulären Erkrankungen geschützt seien, dieser Schutz durch den mit der Menopause eintretenden relativen Östrogenmangel jedoch verlorengelange (Arnal et al. 2007). Es wurde infolgedessen angenommen, dass eine Behandlung mit Östrogenpräparaten von Frauen nach der Menopause eine kardioprotektive Wirkung aufzeigen würde (Wend et al. 2012; Arnal et al. 2007). Zudem bewirken Östrogene eine Abnahme des LDL-Cholesterins und einen Anstieg an HDL-Cholesterin (Wend et al. 2012), was sich günstig auf das kardiovaskuläre Risikoprofil auswirkt. Die angenommenen kardioprotektiven Effekte der Östrogene konnten in Untersuchungen mit Versuchstieren bestätigt werden. Studien an Primaten zeigten eine schützende Wirkung einer Behandlung mit Östrogenen im Hinblick auf arteriosklerotische Veränderungen der Herzkranzgefäße, wenn die Behandlung kurz nach Auftreten des Hormonmangels begonnen wurde (Clarkson und Appt 2005). Auch eine Reihe früherer Studien, die den Zusammenhang zwischen Östrogenen und kardiovaskulären Erkrankungen bei Frauen untersuchten, beschrieben bei mit Östrogenen behandelten Personen ein erniedrigtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (Grady et al. 1992). Es zeigte sich hier insbesondere ein erniedrigtes Risiko für das Auftreten der KHK, von Herzinfarkten und plötzlichem Herztod. Der zum

damaligen Zeitpunkt vorliegende Anteil an Studien, die ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-erkrankungen unter Hormonbehandlung verzeichneten, war eher gering und bestand aus einer ebenfalls eher begrenzten Studienteilnehmerzahl (Grady et al. 1992).

2002 wurden jedoch Ergebnisse der groß angelegten *Women`s-Health-Initiative*-Studie (kurz WHI) veröffentlicht, die aufzeigten, dass die gesundheitlichen Risiken einer Behandlung mit weiblichen Geschlechtshormonen den möglichen Nutzen dieser Therapie eindeutig überwogen (Rossouw et al. 2002). In einem Abschnitt der Studie sollten bei 16608 postmenopausalen Frauen im Alter zwischen 50 und 79 Jahren mit einer intakten Gebärmutter Nutzen und Risiken einer kombinierten Östrogen- und Progesteron-Therapie über einen Zeitraum von 8,5 Jahren untersucht werden. Die Teilnehmerinnen erhielten das Kombinationspräparat in einer Dosierung mit 2,5 mg Progesteron und 0,625 mg Östrogen pro Tag oder ein Placebo. Der betreffende Studienarm wurde jedoch 2002 nach einer Dauer von 5,2 Jahren aufgrund eines gehäuften Auftretens von Brustkrebs und eines Überwiegens der gesundheitlichen Risiken abgebrochen. Es zeigte sich unter Hormonbehandlung ein erhöhtes Risiko für invasiven Brustkrebs, Schlaganfälle, kardiovaskuläre Erkrankungen und thromboembolische Ereignisse wie Lungenarterienembolien. Auch einige wenige positive Effekte wie eine verminderte Rate an Hüft- und Wirbelbrüchen sowie eine geringere Rate an kolorektalen Karzinomen (Dickdarmkrebs) wurde beschrieben (Rossouw et al. 2002).

Auch Hulley et al. (1998) konnten in ihrer HERS-Studie mit postmenopausalen Frauen und vorbekannter KHK, bei denen der mögliche Nutzen einer Östrogen-Progesteron-Kombinationstherapie für die Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse untersucht werden sollte, keine reduzierte Rate an kardiovaskulären Ereignissen unter Hormontherapie feststellen. Insbesondere im ersten Jahr der Studie wurde sogar eine erhöhte Rate an kardiovaskulären Ereignissen unter Hormontherapie im Vergleich zur Placebogruppe verzeichnet. Zudem zeigte sich unter Hormonbehandlung eine erhöhte Rate an thromboembolischen Ereignissen und Erkrankungen der Gallenblase (Hulley et al. 1998).

Aufgrund dieser ernüchternden Ergebnisse wurde die Verwendung der Östrogenbehandlung zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen seit dieser Zeit kontrovers diskutiert. Infolge dieser widersprüchlichen Studienlage, wurden Überlegungen geäußert, ob möglicherweise niedrigere Hormonkonzentrationen oder ein Beginn der Hormontherapie bereits kurz nach der Menopause und nicht erst Jahre später die mit der Behandlung einhergehenden Risiken vermindern könnten (Wend et al. 2012).

### 3.1.4 Testosteron

Die Gesamtheit der männlichen Sexualhormone bezeichnet man als Androgene, unter denen dem Testosteron die größte Bedeutung beigemessen wird. Daneben gehören DHEA, Androstendion, Androstendiol und das Dihydrotestosteron zu den Androgenen. Die Androgenproduktion wird über das LH-RH (auch Gonadorelin genannt) aus dem Hypothalamus und das in der Hypophyse gebildete LH gesteuert. Die Bildung der Androgene erfolgt

beim Mann in den Leydig-Zwischenzellen der Hoden und bei beiden Geschlechtern außerdem in der Nebennierenrinde. Dabei kann die Synthese der Androgene, ausgehend vom gemeinsamen Vorläufermolekül Cholesterol, über die Zwischenstufen Progesteron und Androstendion oder über die Zwischenstufen Pregnenolon und Dehydroepiandrosteron ablaufen (Linnemann und Kühl 2003).

Die Androgene haben eine Vielzahl an Funktionen im menschlichen Körper. Das Testosteron stimuliert Bildung und Wachstum der primären Geschlechtsmerkmale beim Mann, zu denen die Genitalien, Prostata und Samenbläschen zählen, sowie die Spermatogenese (die Entwicklung der Spermien). Des Weiteren ist es für die Ausprägung der sekundären Geschlechtsmerkmale wie männlicher Behaarungstyp, Kehlkopfgröße mit tieferer Stimme, männlicher Körperbau, Bartwuchs, Talgdrüsenaktivität und den typischen Beginn des Haarverlusts in den Schläfenregionen beim Mann verantwortlich. Sowohl bei Männern als auch Frauen regt Testosteron die Erythropoese (Bildung und Entwicklung der roten Blutzellen) und die Libido an. Darüber hinaus zeigen Androgene eine anabole Wirkung auf den Eiweißstoffwechsel und spielen damit eine große Rolle beim Muskelaufbau. Diese Wirkung machen sich manche Leistungssportler mittels Anabolika zum Doping zunutze. Im Weiteren bewirken sie einen verstärkten Einbau von Calcium und Phosphat in die Knochen sowie den Schluss der Wachstumsfugen der Knochen. Androgene regulieren zudem das Haarwachstum und die Talgdrüsenproduktion der Haut von Stirn, Rücken und Brustbereich. Bei einer Talgüberproduktion infolge erhöhter Androgenkonzentrationen kann es an diesen Stellen zur Akne kommen. Das Wachstum des Prostatakarzinoms wird ebenfalls durch Androgene gefördert (Linnemann und Kühl 2003; Kächler 2005).

Neben der bereits dargestellten altersassoziierten Abnahme der Konzentration an DHEA, welche als Adrenopause bezeichnet wird, und der Abnahme an humanem Wachstumshormon, welche die Somatopause beschreibt, ist die sogenannte Andropause beim alternden Mann von Bedeutung. Als Andropause wird die altersassoziierte Abnahme der Testosteronkonzentrationen im Blut bezeichnet. Diese Abnahme geht mit einer verminderten Zahl an Leydig-Zellen im Hoden, in denen Testosteron gebildet wird, und mit einer altersbedingten Abnahme der Gonadotropin-Ausschüttung (LH und FSH aus der Hypophyse) einher, welche die Bildung von Testosteron stimulieren (van den Beld und Lamberts 2000; Vermeulen 1991). Des Weiteren nehmen neben dem Testosteron mit zunehmendem Alter ebenfalls die Konzentrationen an Östradiol bei alternden Männern ab (Ferrini und Barrett-Connor 1998).

Im Alter kommt es häufig zu einer Abnahme an Muskelkraft, Muskelmasse und Knochenmasse. Diese Effekte wurden mit einer altersassoziierten Abnahme an Testosteron in Verbindung gebracht. In einer Studie an 403 älteren Männern wurde ein positiver Zusammenhang zwischen Testosteronkonzentration und Muskelkraft sowie Knochendichte und eine gegensätzliche Korrelation zwischen Testosteron und Fettmasse beschrieben (van den Beld

und Lamberts 2000). Mit zunehmendem Alter nehmen demnach die Testosteronkonzentrationen ab, zugleich kann eine Abnahme der Muskelkraft und Knochendichte sowie eine Zunahme der Fettgewebssmasse beobachtet werden.

Medizinisch indiziert ist die Testosteronsubstitution bei männlichem Hypogonadismus, einer endokrinologischen Funktionsstörung, die in einem Testosteronmangel resultiert, der klinisch und laborchemisch bestätigt wurde. Der männliche Hypogonadismus kann durch die fehlende oder verminderte endokrinologische Aktivität der Hoden (Pachyrembel 2004) oder eine Störung auf einer oder mehreren Ebenen der hypothalamisch-hypophysären Achse bedingt sein (Dohle et al. 2013). Die klinischen Symptome variieren je nach Alter bei Krankheitsbeginn, Dauer und Ausmaß des Hormonmangels. Dazu gehören eine verzögerte Pubertät, kleine Gonaden, Infertilität, verminderte Körperbehaarung, Gynäkomastie, Rückgang der fettfreien Körpermasse und Muskelkraft, viszerale Fettleibigkeit, Abnahme der Knochendichte mit erhöhter Neigung zu Knochenbrüchen, Insulinresistenz und Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom, Verschlechterung kognitiver Funktionen, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen, Erschöpfung, Hitzewallungen, Abnahme von Libido und Sexualität und erektile Dysfunktion (Dohle et al. 2013). Der sogenannte Late-Onset-Hypogonadismus bezeichnet eine spät einsetzende Form des Testosteronmangelsyndroms. Die betroffenen Personen haben eine normale Pubertät mit normaler Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale durchlaufen. Die dabei auftretenden Symptome wie Libidoverlust, erektile Dysfunktion, Sarkopenie, geringe Knochendichte, depressive Gedanken, Erschöpfung, Verlust an Körperbehaarung, sowie Hitzewallungen sind eher unspezifisch, können ebenso als normale Alterungserscheinungen angesehen werden und auch bei Männern mit physiologischen Testosteronkonzentrationen auftreten. Die Bestätigung eines im Erwachsenenalter auftretenden Hypogonadismus durch Hormontests ist daher verpflichtend für die Diagnosestellung. Ziel einer Testosteronersatztherapie bei betroffenen Männern mit anhaltend erniedrigten Testosteronkonzentrationen und Beschwerden ist die Wiederherstellung physiologischer Hormonkonzentrationen, wodurch eine Verbesserung der Lebensqualität, des Wohlbefindens, der Sexualität sowie Muskelstärke und Knochendichte erreicht werden sollen (Dohle et al. 2013).

#### **3.1.4.1 Auswirkungen niedriger Testosteronkonzentrationen auf altersbedingte Veränderungen und Erkrankungen**

Wie bei den zuvor beschriebenen Hormonen konnte auch das altersassoziierte Absinken der Testosteronkonzentrationen in zahlreichen Studien mit muskuloskelettalen Beeinträchtigungen, kardiovaskulären Erkrankungen, Stimmungsschwankungen und Beeinträchtigungen der kognitiven Funktionen im höheren Alter in Verbindung gebracht werden. Niedrige Testosteronkonzentrationen wurden mit einer geringeren Muskelmasse und verminderten Muskelkraft in Zusammenhang gebracht (Sattler et al. 2009; Storer et al. 2008) sowie mit einer erhöhten Fallneigung, Gleichgewichtsstörungen und höherer Unselbstständigkeit bei Aktivitäten des täglichen Lebens (Samaras et al. 2012). Bischoff-Ferrari et al. (2008) fanden bei 199

Männern und 246 Frauen im Alter von 65 oder mehr Jahren, dass diejenigen Proband\*innen mit den höchsten Testosteronkonzentrationen ein signifikant erniedrigtes Risiko für Stürze hatten. Meier et al. (2008) beobachteten 609 Männer im Alter von über 60 Jahren über einen Zeitraum von 16 Jahren und fanden ein deutlich höheres Risiko für Knochenbrüche bei Männern mit erniedrigten Testosteronkonzentrationen.

Hinsichtlich der kognitiven und psychischen Beeinträchtigungen zeigten Studien uneinheitliche Ergebnisse. Chu et al. (2008) untersuchten den Zusammenhang zwischen kognitiven Beeinträchtigungen und Testosteronkonzentrationen bei älteren Männern im Alter zwischen 55 und 93 Jahren. Von den 203 untersuchten chinesischen Männern wiesen 48 leichte kognitive Defizite, 66 eine Alzheimer-Demenz und 89 normale kognitive Fähigkeiten auf. Dabei waren die Konzentrationen an bioverfügbarem Testosteron bei den Probanden mit leichten kognitiven Defiziten und Alzheimer-Demenz niedriger als bei Probanden mit normalen kognitiven Fähigkeiten, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit Alzheimer-Demenz und leichten kognitiven Defiziten bestand (Chu et al. 2008). Andere fanden hingegen keinen Zusammenhang zwischen abnehmenden kognitiven Fähigkeiten und Testosteronkonzentrationen (Yaffe et al. 2007).

Seidman et al. (2002) untersuchten eine Verbindung zwischen Testosteronkonzentration und dysthymen Störungen (einer leichteren Form der Depression) sowie Depressionen bei älteren Männern und fanden niedrigere Testosteronkonzentrationen bei Männern mit dysthymen Störungen gegenüber Probanden mit schweren Depressionen sowie solchen ohne depressive Symptome. Weitere Studien fanden ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Testosteronkonzentration und Depression (Ebinger et al. 2009; T`Sjoen et al. 2005). Im Gegensatz dazu fanden Shores et al. (2005) in ihrer Studie mit 748 männlichen Teilnehmern im Alter über 50 Jahren heraus, dass Männer mit niedrigen Testosteronkonzentrationen ein höheres Risiko für Depressionen hatten.

Hinsichtlich der kardiovaskulären Erkrankungen und deren Risikofaktoren wurden insbesondere bei Männern niedrige Testosteronkonzentrationen mit einem ungünstigeren kardiovaskulärem Risikoprofil in Verbindung gebracht (Samaras et al. 2012; Haring et al. 2011). So wurden sie mit einer höheren Neigung zu Fettleibigkeit, Diabetes mellitus (Atlantis et al. 2011), Metabolischem Syndrom (Maggio et al. 2006; Haring et al. 2009), ungünstigerem Lipidstoffwechsel (Haring et al. 2011) und Bluthochdruck (Torkler et al. 2011) assoziiert. Ding et al. (2006) fanden in ihrer systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse zum Zusammenhang zwischen Geschlechtshormonkonzentrationen und dem Risiko für Diabetes mellitus Typ 2, dass höhere Testosteronkonzentrationen bei Männern mit einem niedrigeren Risiko für Diabetes Typ 2 assoziiert waren, während höhere Testosteronkonzentrationen bei Frauen mit einem höheren Diabetes-Risiko assoziiert waren.

Hyde et al. (2011) untersuchten die Verbindung zwischen den altersassoziiert abnehmenden Testosteronkonzentrationen bei Männern zwischen 70 und 88 Jahren und der ischämischen



Herzerkrankung. Über einen Zeitraum von fünf Jahren erlitten 618 der männlichen Studienteilnehmer ein kardiovaskuläres Ereignis, von denen 160 Fälle tödlich verliefen. Dabei hatten männliche Probanden mit höheren Testosteronkonzentrationen zu Beginn der Studie weniger kardioischämische Ereignisse wie Herzinfarkte erlitten (Hyde et al. 2011). Rosano et al. (2007) untersuchten den Zusammenhang zwischen Hormonkonzentrationen im Blutplasma und der KHK bei 129 Männern im Alter zwischen 43 und 72 Jahren mit Beschwerden, die auf eine KHK hindeuten. Bei 119 der männlichen Teilnehmer hatte sich eine KHK in durchgeführten Herzkatheteruntersuchungen bestätigt. 32 Testpersonen litten an einer Ein-Gefäß-, 63 an einer Zwei-Gefäß- und 24 Teilnehmende an einer Drei-Gefäß-KHK. Verglichen mit gesunden Kontrollpersonen hatten die erkrankten Personen signifikant niedrigere Testosteronkonzentrationen im Blutplasma. Hinsichtlich der Schwere der Erkrankung zeigten sich ebenfalls deutliche Unterschiede in den Hormonkonzentrationen. So waren die Hormonkonzentrationen bei Personen mit einer Drei-Gefäß-KHK niedriger als bei denen mit einer Zwei-Gefäß-KHK und bei diesen wiederum niedriger als bei Personen mit einer Ein-Gefäß-KHK. Die Testosteronkonzentrationen nahmen mit zunehmender Schwere der Erkrankung ab (Rosano et al. 2007). Auch andere Studien beschrieben einen Zusammenhang zwischen niedrigen Androgenkonzentrationen bei Männern und der KHK (English et al. 2000), Männer mit den höchsten Testosteronkonzentrationen hatten hingegen ein erniedrigtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse verglichen mit denjenigen mit niedrigeren Hormonkonzentrationen (Ohlsson et al. 2011). Des Weiteren wurde ein Zusammenhang zwischen niedrigeren Testosteronkonzentrationen bei älteren Männern und einem höheren Risiko für das Auftreten eines Schlaganfalles oder einer TIA (Yeap et al. 2009) sowie einer erhöhten Mortalität (Haring et al. 2010) beschrieben. Niedrige Testosteronkonzentrationen wurden hier mit einer erhöhten Sterblichkeit an kardiovaskulären Erkrankungen und Krebs assoziiert (Haring et al. 2010).

Studien zum Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und Testosteronkonzentrationen bei Frauen zeigten uneinheitliche Ergebnisse (Brand und van der Schouw 2010). In der Mehrheit der Studien wurden jedoch eher hohe Testosteronkonzentrationen mit einem ungünstigen kardiovaskulären Risikoprofil in Verbindung gebracht (Haring et al. 2011). So wurden hohe Testosteronkonzentrationen bei Frauen mit einer Zunahme an viszeralem Körperfettanteil (Janssen et al. 2010), ungünstigerem Lipidstoffwechsel, Diabetes mellitus (Golden et al. 2007; Patel et al. 2009), Arteriosklerose (Ouyang et al. 2009) und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (Patel et al. 2009) assoziiert.

Daneben wurden niedrige Testosteronkonzentrationen ebenfalls mit erniedrigten Hämoglobinwerten und mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten chronischer Anämien bei älteren Personen in Zusammenhang gebracht. Ferrucci et al. (2006) führten Studien mit 905 Personen im Alter von 65 Jahren oder älter durch, bei denen zu Beginn der Studie die Testosteronkonzentrationen und Hämoglobinwerte ermittelt wurden. Die Teilnehmenden durften dabei weder an Krebs oder einer Niereninsuffizienz leiden, die ebenfalls Anämien verursachen, noch sich in einer antiandrogenen Behandlung befinden. Die Hämoglobinwerte der

Teilnehmenden wurden nach drei Jahren erneut ermittelt. Die Forschenden beobachteten dabei, dass sowohl Männer als auch Frauen, die zu der Gruppe mit den niedrigsten Testosteronkonzentrationen gehörten, eine höhere Anämie-Neigung aufwiesen als die Personen aus der Gruppe mit den höchsten Testosteronkonzentrationen. Unter den zu Beginn nicht unter einer Anämie leidenden Personen hatten diejenigen mit niedrigeren Testosteronkonzentrationen zudem ein höheres Risiko für das Auftreten einer Anämie im Verlauf von drei Jahren, nachdem erneut die Hämoglobinwerte bestimmt worden waren (Ferrucci et al. 2006).

Insgesamt ist die alterskorrelierte Abnahme der Testosteronkonzentrationen im Körper in vielen Studien mit einer Reihe altersassoziierter Veränderungen und Erkrankungen in Verbindung gebracht worden. Eindeutige Ergebnisse lieferten dabei insbesondere Studien, die den Zusammenhang zwischen niedrigen Testosteronkonzentrationen und der Abnahme von Muskelkraft bzw. Muskelmasse und der Zunahme von Fallneigung und Knochenbrüchen untersuchten. Zudem wurden niedrige Testosteronspiegel mit einem ungünstigen kardiovaskulären Risikoprofil und kardiovaskulären Erkrankungen insbesondere bei Männern assoziiert. Bei Frauen zeigten sich hingegen uneinheitliche oder sogar gegensätzliche Ergebnisse. Auch bei Männern lieferten Untersuchungen keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen Hormonkonzentration und kognitiven Funktionen sowie Depressionen.

#### **3.1.4.2 Wirkungen einer Testosteronbehandlung auf den Bewegungsapparat**

Eine Reihe von Studien untersuchten die Wirkungen von Testosteron auf Muskelmasse, Muskelkraft und körperliche Leistungsfähigkeit. Da Testosteron durch seine anabole Wirkung den Muskelaufbau fördert, wurden günstige Effekte einer Substitutionstherapie bei der Behandlung der Sarkopenie angenommen (Samaras et al. 2014). Als Sarkopenie wird der mit zunehmendem Alter vermehrt auftretende Schwund an Muskelmasse und Muskelkraft bezeichnet, dessen Entstehung durch die altersassozierten hormonellen Veränderungen begünstigt wird, zu denen auch die Abnahme der Testosteronkonzentrationen zählt (Morley 2017).

Eine Behandlung 237 gesunder, älterer Männer zwischen 60 und 80 Jahren mit 80 mg Testosteron zweimal täglich über einen Zeitraum von sechs Monaten führte zu einer Zunahme der fettfreien Körpermasse und einer Abnahme der Fettmasse im Unterschied zur Placebogruppe (Emmelot-Vonk et al. 2008). Diese Effekte gingen jedoch nicht mit einer Verbesserung der Mobilität oder Muskelkraft einher. Es wurden keine Wirkungen auf Knochendichte oder kognitive Funktionen beobachtet. In der Gruppe der mit Testosteron behandelten Personen trat jedoch häufiger das Metabolische Syndrom auf als in der Placebogruppe (Emmelot-Vonk et al. 2008). Storer et al. (2008) konnten bei 44 Männern im Alter zwischen 60 und 75 Jahren, die unterschiedliche Mengen an wöchentlichen Testosteroninjektionen über einen Zeitraum von 20 Wochen erhielten, eine dosisabhängige Steigerung von Muskelmasse und Muskelkraft verzeichnen, die sich jedoch nicht in einer Verbesserung von Muskelermüdung oder Leistungsfähigkeit widerspiegelten.

Im Gegensatz dazu zeigten sich in einer Studie mit 274 Männern im Alter von 65 oder mehr Jahren, die täglich 50 mg Testosteron transdermal oder ein Placebo-Gel über einen Zeitraum von sechs Monaten erhielten, neben einer gesteigerten Muskelkraft in den unteren Extremitäten und einer Zunahme der fettfreien Körpermasse sowie einer Abnahme der Fettmasse ebenfalls günstige Effekte auf die körperliche Leistungsfähigkeit (Srinivas-Shankar et al. 2010). Die Teilnehmer wurden für diese Studie ausgewählt, wenn sie gewisse Kriterien erfüllten wie körperliche Schwäche, langsame Gehgeschwindigkeit, niedrige körperliche Aktivität, ein unbeabsichtigter Gewichtsverlust oder subjektive Erschöpfung und niedrige oder grenzwertig niedrige Testosteronkonzentrationen (Srinivas-Shankar et al. 2010). Auch eine Studie mit 209 Männern im Alter von 65 Jahren oder älter mit Mobilitätseinschränkungen, die täglich 10 g Testosteron-Gel oder Placebo über einen Zeitraum von sechs Monaten verwendeten, konnte eine verbesserte Muskelkraft und erhöhte Kraft beim Treppensteigen verzeichnen. Andere Parameter wie körperliche Aktivität, Gehgeschwindigkeit oder Ermüdbarkeit zeigten sich unter Behandlung hingegen unverändert (Travison et al. 2011).

In anderen Studien wurde die Wirkung einer Behandlung mit Testosteron auf die Knochendichte untersucht. Kenny et al. (2010b) führten eine Studie mit 131 älteren Männern mit niedrigen Testosteronkonzentrationen und reduzierter Knochendichte oder Knochenbrüchen in der Vorgeschichte durch. Die Testpersonen erhielten 5 mg Testosteron pro Tag oder ein Placebo über einen Zeitraum von 12 bis 24 Monaten, zusätzlich erhielten alle Personen Calcium und Cholecalciferol. 99 Personen führten diese Behandlung über zwölf Monate durch, während 62 Personen die Studie komplett abschlossen. Unter der Behandlung mit Testosteron zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Testosteronkonzentrationen sowie eine Abnahme der Körperfettmasse und eine Zunahme der fettfreien Körpermasse. Es wurden jedoch keine Wirkungen auf Muskelkraft oder körperliche Leistungsfähigkeit beobachtet. Hinsichtlich der Knochendichte zeigten sich nur geringfügige Änderungen unter Testosteron-Behandlung, so kam es zu einem leichten Anstieg der Dichte im Oberschenkelknochen um 1,4% sowie einem Anstieg von 3,2% im Bereich der Lendenwirbelsäule. Hingegen wurde eine leichte Abnahme der Dichte am Unterarmknochen von 1,3% festgestellt (Kenny et al. 2010b). Bereits Snyder et al. (1999) sahen einen Zusammenhang zwischen dem altersbedingten Abfall der Testosteronkonzentrationen bei Männern und einer Abnahme der Knochendichte und stellten die Hypothese auf, dass die Erhöhung der Testosteronkonzentrationen bei älteren Männern auf Werte junger Männer auch die Knochendichte steigern könnte. In ihrer Studie mit 108 Männern über 65 Jahren, die über einen Zeitraum von 36 Monaten ein Testosteron-Pflaster oder ein Placebo trugen, konnten sowohl in der Gruppe der behandelten Personen als auch in der Placebogruppe leichte Steigerungen der Knochendichte gemessen werden. Es fiel jedoch auf, dass der Effekt der Testosterontherapie auf die Knochendichte hauptsächlich bei denjenigen Personen größer war, die vor Studienbeginn niedrigere Testosteronkonzentrationen im Blutserum aufwiesen, während sich bei denjenigen mit bereits zu Beginn höheren Hormonkonzentrationen nur ein minimaler Effekt der Behandlung zeigte (Snyder et al. 1999).

Die Behandlung älterer Männer mit Testosteron führte in vielen Studien zu einer erhöhten fettfreien Körpermasse und einer verminderten Fettgewebsmasse. Dies ging jedoch nicht immer mit einer Steigerung der Muskelkraft oder körperlichen Leistungsfähigkeit einher. Auch die Effekte einer Hormonbehandlung auf die Knochendichte waren eher gering, wobei insgesamt in vielen Studien bessere Ergebnisse erzielt wurden, wenn Männer behandelt wurden, die zu Beginn eher niedrige Testosteronkonzentrationen aufwiesen.

### **3.1.4.3 Wirkungen einer Testosteron-Behandlung auf kognitive Fähigkeiten**

Eine Reihe von Studien beschäftigten sich mit möglichen günstigen Effekten einer Testosterontherapie auf die Gedächtnisleistung älterer Personen. Cherrier et al. (2001) untersuchten mögliche Wirkungen einer Testosteronbehandlung auf kognitive Fähigkeiten bei einer Gruppe von 25 gesunden Männern im Alter zwischen 50 und 80 Jahren, die wöchentliche Injektionen von 100 mg Testosteron intramuskulär oder ein Placebo über einen Zeitraum von sechs Wochen erhielten. Die kognitiven Fähigkeiten wurden zu Beginn der Studie sowie nach drei- und sechswöchiger Behandlung mittels neuropsychologischer Tests ermittelt. Unter Testosteron-Behandlung zeigten sich Verbesserungen des räumlichen und verbalen Gedächtnisses sowie des räumlichen Vorstellungsvermögens (Cherrier et al. 2001). In einer weiteren Studie untersuchten Cherrier et al. (2005) die Wirkung einer intramuskulären Testosteron-Behandlung mit einer wöchentlichen Dosis von ebenfalls 100 mg auf kognitive Fähigkeiten bei 15 Personen mit Alzheimer-Erkrankung und 17 Personen mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen im Alter zwischen 63 und 85 Jahren. Kognitive Fähigkeiten wurden zu Beginn, nach drei- und sechswöchiger Behandlung sowie sechs Wochen nach dem Ende der Behandlung ermittelt. Es konnten Verbesserungen der räumlichen und verbalen Gedächtnisleistung unter Testosteronbehandlung verzeichnet werden. Andere kognitive Fähigkeiten wie Aufmerksamkeit oder Sprache blieben unverändert (Cherrier et al. 2005). Schließlich untersuchte das Team um Cherrier (2007) bei einer Gruppe von 57 Männern im durchschnittlichen Alter von 67 Jahren, ob sich unterschiedliche Mengen des verabreichten Testosterons in unterschiedlich starken Wirkungen auf die kognitiven Fähigkeiten äußerten. Hierbei wurden Injektionen mit entweder 50 mg, 100 mg, 300 mg Testosteron wöchentlich oder ein Placebo über insgesamt sechs Wochen verabreicht. Die größten Effekte wurden bei denjenigen Personen erzielt, die eine moderate Menge an Testosteron (100 mg) erhielten, während bei den Männern mit niedrigen oder sehr hohen Mengen keine Wirkungen auf die Gedächtnisleitung beobachtet wurden (Cherrier et al. 2007). Bereits in früheren Studien konnten Effekte einer Testosteron-Behandlung auf das räumliche Gedächtnis und das Arbeitsgedächtnis älterer Männer gezeigt werden, während andere Parameter wie verbales und visuelles Gedächtnis oder Stimmung unverändert blieben (Janowski et al. 1994; 2000). Lu et al. (2006) führten eine Studie mit 16 an Alzheimer-Demenz erkrankten und 22 gesunden älteren Männern durch, die über einen Zeitraum von 24 Wochen täglich 75 mg Testosteron-Gel oder ein Placebo auf die Haut auftrugen. Bei den an Demenz erkrankten Personen zeigte sich unter Behandlung mit Testosteron eine Verbesserung der Lebensqualität. Es wurden keine

signifikanten Effekte hinsichtlich der kognitiven Fähigkeiten beobachtet, obwohl sich unter Behandlung eine leichte Verbesserung bzw. verminderter Abbau der visuospatialen Fähigkeiten zeigte, der Fähigkeiten, räumliche Proportionen abzuschätzen und Objekte nach einer Vorlage oder aus dem Gedächtnis abzuzeichnen (Lu et al. 2006). Bei den gesunden älteren Männern verbesserte sich die subjektiv bewertete Lebensqualität unter Hormontherapie, wobei dieses Ergebnis nicht signifikant war. Es gab keine Wirkungen auf andere Parameter (Lu et al. 2006). Auch Tan und Pu (2003) untersuchten die Wirkung von Testosteron auf kognitive Fähigkeiten bei an Alzheimer erkrankten Männern. Bei insgesamt 36 Personen im Frühstadium der Erkrankung wurden die Hormonkonzentrationen vor Studienbeginn bestimmt und zehn Personen mit niedrigen Hormonkonzentrationen, die als hypogonadal diagnostiziert wurden, für die Studie ausgewählt. Fünf dieser Männer erhielten eine Testosteron-Behandlung, die übrigen fünf ein Placebo über einen Zeitraum von zwölf Monaten. Während in der Gruppe der mit Testosteron behandelten Männer Verbesserungen der kognitiven Fähigkeiten in verschiedenen Tests (z. B. Minimental Status Test) ermittelt wurden, kam es in der Placebo-Gruppe zu einer allmählichen Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten (Tan und Pu 2003).

Andere Studien zeigten wiederum keine oder keine signifikanten Wirkungen einer Testosteron-Behandlung auf kognitive Funktionen oder höchstens minimale Effekte. So zeigten sich bei gesunden, älteren Männern zwischen 65 und 83 Jahren ohne kognitive Defizite, von denen 65 Personen eine viermonatige Behandlung und 46 Teilnehmer eine 36-monatige Behandlung mit entweder nur intramuskulärer Testosteroninjektionen oder Testosteron in Kombination mit Finasterid oder ein Placebo erhielten, keine klinisch signifikanten Effekte einer Therapie mit Testosteron oder auch in Kombination mit Finasterid auf kognitive Fähigkeiten im Vergleich zur Placebo-Gruppe (Vaughan et al. 2007). Auch in einer Studie von Haren et al. (2005), in der über einen Zeitraum von zwölf Monaten gesunden Männern im Alter von 60 Jahren oder älter täglich 80 mg Testosteron oral oder ein Placebo verabreicht wurden, zeigten sich keine signifikanten Wirkungen der Behandlung auf Stimmung, kognitive Fähigkeiten oder Lebensqualität. Die Testpersonen wiesen vor der Behandlung niedrig normale Testosteronkonzentrationen als Ausgangswerte auf, die noch keinen Mangel ausdrücken, obwohl sie bei jüngeren Männern üblicherweise höher liegen. Zu Beginn der Studie sowie nach sechs- und zwölfmonatiger Behandlung wurden neuropsychologische Tests und Tests zur Erfassung von Depressionen und Lebensqualität durchgeführt. Es zeigte sich in der Gruppe der behandelten Männer lediglich ein Anstieg der Testosteronkonzentrationen und eine Erhöhung der Muskelmasse gegenüber der Placebo-Gruppe (Haren et al. 2005).

Zusammengefasst beschrieben einige Studien verschiedene günstige Effekte einer Testosteronbehandlung auf bestimmte kognitive Funktionen. Dabei wirkten sich eher moderate Dosierungen im Vergleich zu niedriger oder hoher Dosierung günstig aus. In anderen Studien hingegen wurden keine signifikanten Wirkungen einer Testosteronbehandlung auf kognitive Funktionen beobachtet, so dass die Ergebnisse auch hier uneinheitlich ausfielen.

### 3.1.4.4 Wirkungen einer Testosteron-Behandlung auf kardiovaskuläre Erkrankungen und deren Risikofaktoren

Bei der KHK beträgt die Lebenszeitprävalenz – die Häufigkeit der Personen, die in ihrem Leben diese Erkrankung erleiden – in Deutschland für Männer 30% und für Frauen 15% (Herold 2019). Männer erkranken somit doppelt so häufig wie Frauen, bei denen die hohen Östrogenkonzentrationen vor der Menopause eine schützende Wirkung auf das kardiovaskuläre System ausüben. Insbesondere der Missbrauch anaboler Steroide wurde mit einem erhöhten Risiko für plötzlichen Herztod in Verbindung gebracht (Sullivan et al. 1998). Daher wurde angenommen, dass die bei Männern natürlicherweise erhöhten männlichen Geschlechtshormone eine gesundheitsgefährdende Wirkung auf deren kardiovaskuläres System haben könnten (English et al. 2000). Entgegen dieser Annahmen lieferte eine Reihe von Studien Ergebnisse, die darauf hindeuteten, dass die männlichen Geschlechtshormone sich durchaus günstig auf das kardiovaskuläre System bei Männern auswirken könnten (English et al. 2000; Samaras et al. 2012).

Einige frühere Studien beschrieben bereits eine sogenannte antianginöse Wirkung von Testosteron (English et al. 2000). Es wurde angenommen, dass Testosteron zu einer Weitung der Herzkranzgefäße führt und dadurch die Symptome der Angina Pectoris mildern kann. English et al. (2000) konnten diese Effekte einer Testosteron-Behandlung bei 46 Männern beobachten, die an einer stabilen Angina Pectoris litten und täglich 5 mg Testosteron transdermal über ein Pflaster oder ein Placebo über einen Zeitraum von zwölf Wochen erhielten.

Caminiti et al. (2009) führten eine Studie mit 70 Männern im Alter von durchschnittlich 70 Jahren mit chronischem Herzversagen durch. Die Teilnehmer erhielten Testosteron-Injektionen intramuskulär alle sechs Wochen über einen Zeitraum von insgesamt zwölf Wochen oder ein Placebo. Unter Behandlung zeigten sich Verbesserungen der Belastbarkeit, Muskelstärke und Verbesserungen im Glukosestoffwechsel, jedoch keine Änderungen der linksventrikulären Pumpfunktion des Herzens und damit keine günstigen kardialen Effekte, weder unter Hormontherapie noch unter Placebo (Caminiti et al. 2009). Andere Studien beschrieben wiederum unerwünschte kardiovaskuläre Effekte einer Testosteronbehandlung (Basaria et al. 2010). Vigen et al. (2013) fanden in ihrer Studie mit 8709 Männern mit niedrigen Testosteronspiegeln, die eine Herzkatheteruntersuchung erhalten hatten und von denen 1223 Personen eine Testosteronbehandlung erhielten, ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkt oder Schlaganfall unter den mit Hormon behandelten Männern (Vigen et al. 2013).

Obwohl einige wenige Studien günstige Effekte einer Testosteronbehandlung auf das kardiovaskuläre System beschrieben, ist die Wirkung von Testosteron auf das kardiovaskuläre System und die Sicherheit der Behandlung mit dem Hormon nicht eindeutig geklärt. Einige Studien zeigten eher unerwünschte kardiovaskuläre Nebenwirkungen unter Testosteronbehandlung, zudem kann insbesondere ein Missbrauch hoher Testosteronmengen schwerwiegende Auswirkungen haben.

## 3.2 Aktueller Forschungsstand zum Nutzen und Anwendungsmöglichkeiten der Telomeren- und Telomeraseforschung für Eingriffe in Alternsvorgänge

Wie bereits beschrieben, lässt sich der Alterungsprozess des Menschen auf verschiedenen Ebenen betrachten. Für die Aufschlüsselung der biologischen Alterungsmechanismen hat die Erforschung der Telomere und des Enzyms Telomerase in den letzten 30 Jahren zunehmend an Bedeutung erlangt. Die aus dieser Forschung gewonnenen Erkenntnisse führten dabei nicht nur zu einem besseren Verständnis des Alterns, sondern bilden auch die Grundlage für die weitere Erforschung von Eingriffsmöglichkeiten in Alternsmechanismen. Die Telomerenbiologie ist daher sowohl für das Gebiet der Gerontologie, die sich mit der Erforschung der Mechanismen und Ursachen des Alterns beschäftigt, als auch für die Anti-Aging-Medizin von großem Interesse. Beschäftigt man sich mit der Funktion der Telomere im Alterungsprozess, so betrachtet man die Alternsvorgänge auf zellulärer Ebene. Es geht dabei in erster Linie um die Alterung von Zellen. Der hiermit im Zusammenhang stehende Forschungsbereich ist die Zytogerontologie, bei der menschliche oder tierische Zellen kultiviert werden, um Alternsprozesse *in vitro* zu verfolgen. Auf diese Weise fand man heraus, dass bestimmte Zellarten eine für sie bestimmte Anzahl an Zellteilungen durchlaufen, bis sie das Stadium der zellulären Seneszenz erreichen, in dem sie nicht mehr teilungsfähig sind (Cotta 1999; Dettmer 2005). Die Ursachen für diese maximale Zellteilungsrate (Hayflick-Limit) sieht man in der Telomerenbiologie begründet.

### 3.2.1 Definition, Aufbau und Funktion der Telomere

Bei den Telomeren handelt es sich um DNA-Abschnitte an den Enden von Chromosomen, den Trägern der Erbinformation (Blackburn und Epel 2017). Der Begriff Telomere setzt sich aus den griechischen Wörtern „telos“ (Bedeutung: Ende) und „meros“ (Bedeutung: Teil) zusammen (Schmitz und Desel 2018). Telomere sind aus einer sich vielfach wiederholenden Abfolge von DNA-Abschnitten, den Nukleotiden, sowie assoziierten DNA-Proteinen aufgebaut. Dabei divergieren die Nukleotide bei verschiedenen Organismen in ihrer Länge und Art. Bei den Wirbeltieren und damit auch beim Menschen handelt es sich um die DNA-Abfolge TTAGGG, die vielfach wiederholt wird (Xu und Goldkorn 2016). Die Buchstaben TTAGGG bezeichnen die jeweiligen Nukleotidbasen der DNA Thymin (T), Adenin (A) und Guanin (G) und deren Anordnung. Die Aufeinanderfolge der Basen TTAGGG wird als Basensequenz bezeichnet (Pschyrembel 2004).

Bei jeder Zellteilung verkürzen sich die Telomere um 25 bis 200 Basenpaare (Zylka-Mehnhorn 2009). Den Grund hierfür sehen Forschende im sogenannten Endreplikationsproblem (Xu und Goldkorn 2016). Dieses besteht darin, dass die Enden der Chromosomen nicht lückenlos repliziert werden können, so dass bei jeder Zellteilung ein Teilabschnitt verloren geht. Die DNA muss jedoch vor jeder Zellteilung vollständig verdoppelt werden, damit jede Tochterzelle nach der Teilung das komplette Erbgut enthält, da es sonst zu Dysfunktionen

oder Zelluntergang kommen würde. Da die Telomere keine genetische Erbinformation tragen, geht bei der Telomerenverkürzung keine wichtige Information verloren (Dettmer 2005). Die Telomere üben damit eine schützende Funktion auf die DNA aus, indem sie diese vor wichtigem Informationsverlust bewahren, der andernfalls bei jeder Zellteilung auftreten würde (Blackburn und Epel 2017). Darüber hinaus schützen die Telomere die DNA vor Fusionen, Brüchen, Mutationen sowie Degradierung und erhalten damit die Stabilität der Chromosomen (Xu und Goldkorn 2016; Blackburn und Epel 2017).

Dennoch bleibt auch die Verkürzung der Telomere nicht folgenlos für den Organismus. Es wird angenommen, dass die Telomerenverkürzung als ein tumorunterdrückender Mechanismus dient, der den Körper vor der unkontrollierten Teilung präkanzeröser Zellen und vor Krebsentstehung schützt, andererseits jedoch entscheidend zum Alternsprozess beiträgt (Blackburn und Epel 2017). Die beschriebene Telomerenverkürzung erfolgt bis zum Erlangen einer kritisch kurzen Telomerenlänge, die beim Menschen nach ca. 50 bis 70 Teilungen erreicht ist, was dem Hayflick-Limit entspricht (Zylka-Mehnhorn 2009). Zellen mit kritisch kurzen Telomeren verlieren ihre Teilungsfähigkeit und gehen in die zelluläre Seneszenz über oder leiten den programmierten Zelltod (Apoptose) ein (Boccardi und Herbig 2012). Da mit zunehmendem Alter die Telomere in den meisten Körperzellen immer kürzer werden, begünstigen sie dadurch das Auftreten altersassoziiierter Erkrankungen. Es wird angenommen, dass insbesondere die Anhäufung einer großen Anzahl seneszenten Zellen über die Zeit zur Alterung der Gewebe und Organe im Organismus führt, da diese Zellen entzündungsfördernde Stoffe freisetzen können, die den Organismus krankheitsanfälliger machen (Blackburn und Epel 2017).

### 3.2.2 Historischer Hintergrund zur Telomerenforschung

Bereits Ende der 1930er und Anfang der 1940er Jahre wurden von den amerikanischen Wissenschaftler\*innen Barbara McClintock und Hermann J. Müller besondere Abschnitte an den Enden der Chromosomen beschrieben, die eine schützende und stabilisierende Wirkung auf die Chromosomen ausüben. Der Begriff der Telomere wurde dabei von Hermann J. Müller geprägt (Chuaire 2006). Die Forschenden beobachteten, dass bruchstückhafte Chromosomen miteinander verschmelzen, während komplette Chromosomen stabil bleiben und diese Tendenz nicht zeigen (Calado und Young 2012).

Anfang der 70er Jahre des 20. Jahrhunderts beschrieben James Watson und Alexsei M. Olovnikov das sogenannte End-Replikationsproblem (Chuaire 2006; Corey 2009). Watson (1972), Nobelpreisträger und Mitendecker der DNA-Doppelhelixstruktur, fand heraus, dass es den Polymerasen (Enzymen, die DNA herstellen) nicht möglich ist, die Enden der DNA bei Eukaryonten komplett und exakt zu vervielfältigen, dadurch die Telomere und Chromosomen bei jeder Zellteilung kürzer werden und schließlich auch Erbsubstanz verloren gehen müsste. Zugleich vermutete er jedoch, dass es einen Mechanismus geben müsse, welcher die Chromosomen vor einer Verkürzung schütze (Watson 1972). Olovnikov (1973) sah eine



Verbindung zwischen dem End-Replikationsproblem und der zuvor von Leonard Hayflick beschriebenen zellulären Seneszenz. In dem End-Replikationsproblem sah er die Ursache dafür, dass die Telomere sich verkürzen und damit als eine innere Uhr fungieren, die die Anzahl der möglichen Zellteilungen bestimmt und somit den Alterungsprozess kontrolliert (Olovnikov 1973).

1978 erforschten Elizabeth Blackburn und Joseph Gall das Wimperntierchen *Tetrahymena thermophila* und fanden an den Enden der Chromosomen eine sich ca. 20- bis 70-mal wiederholende Abfolge einer aus sechs Basen bestehenden DNA-Sequenz (Blackburn und Gall 1978). Zu dieser Zeit hatte Jack Szostack entdeckt, dass Chromosomen, die in Hefezellen eingeschleust wurden, dort nicht überlebten und abgebaut wurden. Sie konnten sich ausschließlich in den Hefezellen vervielfachen, wenn ihre Enden mit den von Blackburn entdeckten Sequenzen beladen wurden. Da diese Telomere aus Wimperntierchen stammten, die Verdoppelung der Chromosomen aber in Hefezellen möglich war, konnte der Mechanismus nicht auf einen einzigen Organismus begrenzt sein. Es konnte gezeigt werden, dass die Telomerenfunktion von einem Lebewesen zum nächsten übertragen werden konnte (Szostak und Blackburn 1982).

1985 fanden Elizabeth Blackburn und ihre Doktorandin Carol Greider in ihrer Forschung an *Tetrahymena* eine Enzymaktivität, die in der Lage ist die Telomeren-Abfolge zu verlängern und bezeichneten diese als *telomere terminal transferase*. Sie fanden zudem heraus, dass diese Aktivität zu einem Ribonucleoprotein gehört, bestehend aus einer RNA-Komponente und weiteren Proteinkomponenten, wobei die RNA-Komponente komplementär zu der Telomerenabfolge aufgebaut ist und daher als Vorlage für die Synthese der wiederholten Abfolge dienen müsse (Greider und Blackburn 1985; 1987; 1989). Sie nannten das Enzym Telomerase. Weitere Entdeckungen folgten. Man fand heraus, dass menschliche Zellen ebenfalls Telomere enthalten und entdeckte die Telomeren-Sequenz TTAGGG (Moyzis et al 1988). 1989 wurde Telomerase-Aktivität in menschlichen Zellen nachgewiesen (Morin 1989).

### **3.2.3 Assoziation von Mortalität und bestimmten Erkrankungen mit der Telomerenlänge**

Da die Telomere sich mit jeder Zellteilung und mit zunehmendem Alter der Zellen und des Organismus verkürzen, wird der Telomerenlänge eine bedeutende Rolle in zahlreichen Studien und Forschungsansätzen beigemessen. In Bezug auf den Alterungsprozess wurde die Bedeutung der Telomerenlänge als sogenannter Biomarker für das Altern untersucht. Zudem wurde in Studien ermittelt, ob ein Zusammenhang zwischen der Telomerenlänge und bestimmten altersassoziierten Erkrankungen wie z. B. Arteriosklerose und kardiovaskulären Erkrankungen sowie ein Zusammenhang mit Langlebigkeit und Mortalität besteht.

Bereits 2003 untersuchten Cawthon und Kollegen den Zusammenhang zwischen Mortalität und Telomerenlänge bei 143 Personen im Alter von 60 bis 97 Jahren, deren Blutproben bereits 1982 und 1986 abgenommen worden waren und bei denen Daten über das weitere

Überleben vorlagen. Bei den Personen mit kürzeren Telomeren war die Mortalitätsrate nahezu doppelt so hoch wie bei Personen mit längeren Telomeren. Die mittlere Lebenserwartung war bei Frauen mit kürzeren Telomeren durchschnittlich um 4,8 Jahre kürzer und bei Männern um vier Jahre kürzer als bei Personen mit längeren Telomeren. Die Telomerenlänge zeigte sich somit als wichtiger Prognosefaktor in Bezug auf die Mortalität der Teilnehmenden (Cawthon et al 2003). Auch Studien jüngerer Datums beschäftigten sich mit dieser Thematik. Epel et al. (2008) untersuchten bei 236 zufällig ausgewählten Personen aus der *MacArthur-Health-Aging-Studie* im Alter zwischen 70 und 79 Jahren DNA-Proben zu Beginn der Studie und nach einem Zeitraum von 2,5 Jahren hinsichtlich der Telomerenlänge der Leukozyten. Dabei zeigten sich nach 2,5 Jahren bei 46% der Personen unveränderte, bei 30% verkürzte und bei 24% verlängerte Telomere gegenüber den Ausgangswerten zu Beginn der Studie. Bei Frauen stand eine bereits zu Beginn der Studie festgestellte kürzere Telomerenlänge in Verbindung mit einer höheren Sterblichkeit an kardiovaskulären Erkrankungen. Bei Männern bestand diese Verbindung bei den Teilnehmern, bei denen sich die Telomere nach 2,5 Jahren verkürzten. Die Studie gab Hinweise darauf, dass die Rate der Verkürzung der Telomere Aussagen über die Sterblichkeit zulässt und ein prognostischer Faktor für Langlebigkeit sein könnte (Epel et al. 2008). In Untersuchungen zur Mortalität bei 548 gleichgeschlechtlichen dänischen Zwillingen im Alter zwischen 73 und 94 Jahren fand man heraus, dass der Zwilling mit kürzeren Telomeren ein dreifach erhöhtes Mortalitätsrisiko gegenüber dem anderen Zwilling mit längeren Telomeren hatte (Kimura et al. 2008). Ein Zusammenhang zwischen kurzen Telomeren und erhöhtem Sterblichkeitsrisiko wurde ebenso von Rode et al. (2015) in groß angelegten Untersuchungen von insgesamt 64637 Personen beschrieben, die seit 1991 mit einem durchschnittlichen Follow-up von 7 Jahren untersucht wurden.

Es gab jedoch auch Studien, die keinen Zusammenhang zwischen Telomerenlänge und Mortalität zeigten. So konnten Martin-Ruiz et al. (2005) in ihrer Studie mit Personen über 85 Jahren nicht von deren Telomerenlänge auf das Mortalitätsrisiko schließen. Sie fanden zudem heraus, dass die Telomerenlängen sich bei einer Vielzahl an Personen in diesem hohen Alter im Zeitverlauf sehr instabil zeigten und sahen in dieser Instabilität eine mögliche Ursache dafür, dass die Telomerenlänge hier keinen geeigneten prognostischen Faktor für Morbidität und Mortalität darstellt (Martin-Ruiz et al. 2005). Harris et al. (2006) fanden in ihrer Studie ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Telomerenlänge und dem körperlichen und geistigen Abbau sowie der Mortalität bei Personen im Alter über 79 Jahren. Njajou et al. (2009) widmeten sich der Frage, ob ein Zusammenhang zwischen kurzen Telomeren und kürzerer Lebensspanne sowie weniger Jahren an gesunder Lebensspanne bei älteren Personen bestehe. Ein Zusammenhang wurde lediglich für die Dauer der gesunden Lebensspanne, jedoch nicht für Mortalität festgestellt (Njajou et al 2009).

Aufgrund der Beobachtung, dass sich die Telomere mit zunehmendem Alter verkürzen und Hinweise dafür bestehen, dass die Telomere am zellulären Altern mitbeteiligt sind, wurde die Telomerenlänge vielfach als möglicher Biomarker fürs Altern vorgeschlagen (Boccardi et al. 2016). Solche Biomarker für das Altern sollen genauere Informationen über das biologische

Alter liefern, das sich am Gesundheitszustand orientiert, als das chronologische Alter allein. Sie sollen auch dazu verwendet werden können, Interventionen zu überwachen und bewerten, die das Auftreten altersassoziierter Zustände und Erkrankungen verzögern oder verhindern sollen (Mather et al. 2011).

Die divergierenden Ergebnisse aus den Studien zur Mortalität führten jedoch zum Zweifel daran, dass die Telomerenlänge geeignet sei, als Biomarker für das Altern zu fungieren. Da viele Studien zur Assoziation von Mortalität und Telomerenlänge keine einheitlichen Ergebnisse zeigten und sowohl Telomerenlänge als auch Mortalität durch viele Faktoren beeinflusst werden können, führten Gleib et al. (2015) ihre Studie mit einer möglichst großen Personenzahl von insgesamt 942 älteren Taiwanese\*innen im Alter von 54 oder mehr Jahren durch, wobei sie zusätzlich die unterschiedliche Verteilung der Untergruppen von weißen Blutkörperchen, sowie eine Reihe anderer möglicher Einflussgrößen wie Lebensstil, Gesundheitsrisiken und Entzündungsmarker überprüften. Dabei beschrieben die Forschenden einen Zusammenhang zwischen kurzen Telomeren und Mortalität, der unabhängig war von Faktoren wie Alter, Geschlecht, Bildungsstand, BMI, körperlichem Training, Rauchen oder Alkoholkonsum sowie von der Verteilung der Untergruppen der weißen Blutzellen. Die Überprüfung von Entzündungsmarkern ergab hingegen, dass chronische Entzündungen den Zusammenhang zwischen Telomerenlänge und Mortalität signifikant beeinflussten (Gleib et al. 2015). Chronische Entzündungsreaktionen werden mit dem Alternprozess selbst sowie mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert, zudem führen sie zu erhöhtem oxidativem Stress und können die Telomerenverkürzung begünstigen. Der Zusammenhang zwischen kurzen Telomeren und Mortalität könnte daher im Wesentlichen durch Entzündungsreaktionen bedingt sein (Gleib et al. 2015).

Kurze Telomere wurden zudem als Risikofaktor für altersassozierte Erkrankungen wie Krebs, Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen gesehen (Haycock et al. 2014; Sanders et al. 2013). In Studien und Metaanalysen konnte ein Zusammenhang zwischen kurzer Telomerenlänge und dem Risiko für Krebserkrankungen dargestellt werden (Wentzensen et al. 2011; Ma et al. 2011). Besonders deutlich zeigte sich ein Zusammenhang bei Harnblasen-, Nieren-, Speiseröhren- und Magenkrebs (Wentzensen et al. 2011). Zhang et al. (2015) untersuchten zudem die Beziehung zwischen der Telomerenlänge und dem Überleben von Krebskranken. Ihre Metaanalyse umfasste insgesamt 45 Studien und zeigte auf, dass kurze Telomere mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko für Krebserkrankungen wie Darmkrebs und einem kürzeren Überleben bei Speiseröhrenkrebs assoziiert waren. Kurze Telomere wurden mit einer ungünstigen Prognose in Verbindung gebracht (Zhang et al. 2015).

Ein wesentlicher Zusammenhang zeigte sich ebenfalls zwischen kurzer Telomerenlänge und Diabetes mellitus Typ 2 (Zhao et al. 2013; D'Mello et al. 2015). Das Team um Verhulst (2016) untersuchte den Zusammenhang zwischen Telomerenlänge in weißen Blutzellen und der Insulinresistenz, die zu den Hauptursachen für Diabetes mellitus Typ 2 zählt. Sie bestimmten die Telomerenlängen bei insgesamt 338 gleichgeschlechtlichen Zwillingspaaren zu

Beginn der Studie sowie über einen Zeitraum von durchschnittlich zwölf Jahren und untersuchten diese Personen ebenso auf eine mögliche Insulinresistenz. Sie fanden heraus, dass kürzere Telomere zu Beginn der Studie mit einer ausgeprägteren Insulinresistenz nach einem Zeitraum von durchschnittlich zwölf Jahren assoziiert waren. Unter den Zwillingspaaren hatte derjenige Zwilling mit zu Beginn kürzeren Telomeren nach dem beschriebenen Zeitraum eine höhere Insulinresistenz. Die Forschenden gingen daher davon aus, dass Personen mit kürzeren Telomeren eine höhere Anfälligkeit für Diabetes haben (Verhulst et al. 2016).

Haycock et al. (2014) fanden in ihrer Metaanalyse von 24 Studien mit insgesamt 43725 Personen, 8400 Patient\*innen mit kardiovaskulären Erkrankungen und 2834 Patient\*innen mit zerebrovaskulären Erkrankungen eine signifikante Assoziation zwischen kürzerer Telomerenlänge und dem Risiko einer KHK, unabhängig von anderen vaskulären Risikofaktoren. Der Zusammenhang zwischen Telomerenlänge und zerebrovaskulären Erkrankungen war in dieser Metaanalyse nicht eindeutig (Haycock et al. 2014). D`Mello (2015) fand hingegen mit seinem Team bei der Analyse von insgesamt 15 Kohorten- und zwölf Fall-Kontrollstudien einen signifikanten Zusammenhang zwischen kürzeren Telomeren und dem Auftreten von Schlaganfall, Herzinfarkt und Diabetes mellitus Typ 2 (D`Mello et al. 2015). Bei Personen mit stabiler KHK zeigte sich bei denjenigen mit einer stärkeren Telomerenverkürzung innerhalb von fünf Jahren ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko gegenüber denjenigen, bei denen die Telomerenlänge stabil geblieben war. Bei Personen, bei denen in diesem Zeitraum eine Verlängerung der Telomere verzeichnet worden war, zeigte sich hingegen ein reduziertes Sterblichkeitsrisiko (Goglin et al. 2016).

Chronische Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen wurden in Studien sowohl mit kurzen Telomeren als auch mit oxidativem Stress und chronischen Entzündungsprozessen in Verbindung gebracht (Boccardi et al. 2016). Kurze Telomere wurden darüber hinaus mit kognitiven Beeinträchtigungen im höheren Alter assoziiert (Yaffe et al. 2011) sowie bei Personen mit Depressionen beschrieben (Wolkowitz et al. 2011). In einer neueren Metaanalyse wurden neben Depressionen auch andere psychiatrische Erkrankungen mit einer signifikanten Telomerenverkürzung in Verbindung gebracht (Darrow et al. 2016).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Telomerenlänge mit zunehmendem Alter abnimmt und die Zahl an Zellen mit sehr kurzen Telomeren mit dem Altern zunimmt. Daher wurde in vielen Studien untersucht, ob die Telomerenlänge Aussagen über das Sterblichkeitsrisiko bzw. Langlebigkeit zulässt. In einigen Beobachtungsstudien, darunter auch Studien an Zwillingen, wurden tatsächlich kürzere Telomere mit einer erhöhten Sterblichkeit bzw. kürzeren Lebenserwartung assoziiert. In anderen Studien konnte dieser Zusammenhang jedoch nicht beobachtet werden, so dass die Datenlage diesbezüglich uneinheitlich ist. Einige Studien geben jedoch Hinweise darauf, dass nicht generell die Länge der Telomere entscheidend ist, sondern die Rate der Telomerenverkürzung Aussagen über die Sterblichkeit zulässt. Zudem kann der Zusammenhang zwischen Telomerenlänge und Mortalität durch eine Reihe weiterer Faktoren beeinflusst sein. Einheitlicher waren die Ergebnisse von Studien, die den

Zusammenhang zwischen Telomerenlänge und altersassoziierten Erkrankungen untersuchen. In vielen Beobachtungsstudien und Metaanalysen wurden kurze Telomere mit einer Reihe von Erkrankungen assoziiert, darunter Krebs, Herz-Kreislaufkrankungen und Diabetes sowie kognitive Beeinträchtigungen und Depressionen. Zudem zeigte sich bei Personen mit kürzeren Telomeren bzw. einer stärkeren Telomerenverkürzung ein erhöhtes Risiko, an bestimmten Krebserkrankungen oder der KHK zu versterben. Kurze Telomere sind demnach mit einer ungünstigen Prognose für diese Erkrankungen assoziiert worden.

### 3.2.4 Einfluss von Lebensstilfaktoren auf die Telomerenlänge und das Altern

Neben den Untersuchungen zur Assoziation der Telomerenlänge mit Sterblichkeit oder altersassoziierten Erkrankungen widmeten sich zahlreiche weitere Studien der Frage, ob eine Verbindung zwischen bestimmten Lebensgewohnheiten wie gesunder Ernährung und körperlicher Aktivität und der Telomerenlänge bestehe und ob ein gesunder Lebensstil einen positiven Einfluss auf die Telomerenlänge bewirken kann. Mittlerweile gehen Wissenschaftler\*innen davon aus, dass durch eine gesunde Lebensführung die Länge der Telomere positiv beeinflusst bzw. einer vorschnellen Telomerenverkürzung entgegengewirkt werden und dadurch eine vorschnelle Zellalterung verhindert sowie die gesunde Lebensspanne verlängert werden kann (Blackburn und Epel 2017).

Zahlreiche Untersuchungen wurden durchgeführt, die einen möglichen Zusammenhang zwischen Telomerenlänge und körperlicher Aktivität erforschten. Von Interesse war hierbei insbesondere die Beziehung zwischen Ausdauertraining und Telomerenlänge. Dafür wurden Telomere jüngerer und älterer Sporttreibender im Vergleich zu untrainierten oder weniger trainierten jüngeren und älteren Menschen untersucht. Dabei wiesen besser trainierte ältere Ausdauersportler\*innen längere Telomere auf als Personen auf mittlerem Trainingsniveau. Unter den jüngeren Teilnehmenden gab es keine wesentlichen Unterschiede in der Telomerenlänge (Osthus et al. 2012). Untersuchungen der Telomerenlänge in Leukozyten von Ultramarathonläufer\*innen ergaben 11% längere Telomere im Vergleich zu gesunden Nichtsportler\*innen, was einem Unterschied von 16,2 +/- 0,26 Jahren im biologischen Alter entsprach (Denham et al. 2013). Die Forschenden schlossen hieraus, dass ein regelmäßiges Ausdauertraining das zelluläre Altern reduzieren könnte. LaRocca et al. (2010) untersuchten Gruppen von jungen und älteren Erwachsenen, die weniger aktiv waren und mehr Zeit sitzend verbrachten, sowie jungen und älteren trainierten gesunden Erwachsenen. Die Telomere waren bei den älteren weniger aktiven Personen kürzer als bei jüngeren. Bei älteren trainierten Erwachsenen waren sie um ca. 900 Basenpaare länger als bei den weniger aktiven Älteren und nicht wesentlich anders als die Telomerenlänge der jüngeren Trainierten (LaRocca et al. 2010). Die Forschenden folgerten daraus, dass die Telomerenlänge bei gesunden älteren Erwachsenen, die regelmäßig trainieren, erhalten bleibe.

Bei Frauen wurde die Relation zwischen körperlicher Aktivität bzw. überwiegend sitzender Tätigkeit und Telomerenlänge in der *Nurses Health Study* untersucht (Du et al. 2012). Es zeigte

sich hierbei ein schwacher Zusammenhang zwischen körperlicher Betätigung und Telomerenlänge. Bei Frauen mit moderater oder starker körperlicher Aktivität konnten längere Telomere gemessen werden, insbesondere bei den Sportarten Gymnastik und Aerobic (Du et al. 2012). Positive Effekte regelmäßiger körperlicher Betätigung auf die Telomerenlänge zeigten sich auch in einer Studie mit gesunden, nicht rauchenden Frauen in den Wechseljahren (Kim et al. 2012). An regelmäßiger körperlicher Bewegung wurde eine Kombination aus Aerobic und Krafttraining über mindestens 60 Minuten am Stück an mindestens drei Tagen in der Woche über einen Zeitraum von mehr als zwölf Monaten praktiziert. Die Telomerenlänge war in der Gruppe der regelmäßig trainierenden Frauen signifikant höher gegenüber inaktiven, hauptsächlich sitzenden Frauen (Kim et al. 2012). Loprinzi et al. (2015) fanden in ihren Untersuchungen zudem eine dosisabhängige Beziehung zwischen Telomerenlänge und körperlicher Aktivität. Personen mit einer intensiveren körperlichen Betätigung wiesen umso längere Telomere auf. Auch Denham et al. (2016) beschrieben in ihrer Studie mit Ausdauersportler\*innen, die mehr als dreimal wöchentlich seit mindestens einem Jahr regelmäßig trainierten, signifikant längere Telomere bei Personen auf mittlerem und hohem Trainingsniveau im Vergleich zu denjenigen auf geringerem Niveau. Einen signifikanten Unterschied gab es zwischen dem mittleren und hohen Niveau jedoch nicht, so dass die Forschenden davon ausgingen, dass ein moderates Training günstige Effekte auf den biologischen Alternsprozess habe, während eine höhere körperliche Anstrengung keinen zusätzlichen Nutzen bringe (Denham et al. 2016). Saßenroth et al. (2015) untersuchten darüber hinaus die Auswirkungen unterschiedlicher Sportarten zu verschiedenen Zeitpunkten im Lebensverlauf auf die Telomerenlänge. 67,3% der 815 teilnehmenden Personen im Alter über 61 Jahren trainierten regelmäßig auch zum Zeitpunkt der Studie, während 19,4% nur im Alter zwischen 20 und 30 Jahren regelmäßig sportlich aktiv gewesen waren. Längere Telomere wurden bei den aktuell trainierenden Personen sowie insbesondere bei denjenigen mit Ausdauersport und intensiv aktiven Sportarten gemessen. Darüber hinaus hatte ein mindestens über einen Zeitraum von zehn Jahren durchgeführtes Training signifikante Auswirkungen auf die Telomerenlänge. Eine körperliche Betätigung, die lediglich zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr ausgeübt wurde, zeigte hingegen keine Effekte auf die Telomerenlänge im höheren Alter (Saßenroth et al. 2015).

Daneben gab es jedoch auch Studien, in denen kein Zusammenhang oder sogar eine anti-proportionale Beziehung zwischen körperlicher Aktivität und Telomerenlänge aufgezeigt wurde. Diese Ergebnisse hatten Ludlow et al. (2013) in ihrem Review dargestellt. So wurde in einer Studie mit 17 Marathonläufer\*innen und 15 gesunden, eher inaktiven Personen kein Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Telomerenlänge in Lymphozyten und Granulozyten festgestellt. Beide Gruppen zeigten trotz des starken Unterschieds in ihrer Fitness ähnliche Telomerenlängen, eine Korrelation ergab sich hier lediglich zwischen Lebensalter und Telomerenlänge (Mathur et al. 2013). Mason et al. (2013) untersuchten die Wirkungen einer zwölfmonatigen Gewichtsreduktion mithilfe einer Diät und/oder Aerobic bei 439 übergewichtigen Frauen in den Wechseljahren auf die Telomerenlänge. Die Telomerenlänge

wurde zu Beginn der Studie und nach zwölf Monaten ermittelt. Dabei wurde keine signifikante Änderung der Telomerenlänge nach zwölfmonatiger Diät und/oder Training festgestellt (Mason et al. 2013). Auch in einer Studie mit chinesischen Teilnehmenden über 65 Jahren konnte keine Beziehung zwischen körperlicher Aktivität und Telomerenlänge gezeigt werden (Woo et al. 2008).

Eine sogenannte umgekehrte U-Beziehung zwischen körperlicher Bewegung und Telomerenlänge stellten Ludlow et al. (2008) bei Untersuchungen an 69 Personen im Alter von 50 bis 70 Jahren fest. Sowohl bei den weniger aktiven als auch bei den am stärksten aktiven Personen wurden kürzere Telomere gemessen als in der Gruppe mit mittlerem Niveau körperlicher Aktivität (Ludlow et al. 2008). Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten auch die Forschenden um Savela (2013). Sie untersuchten die Beziehung zwischen körperlicher Aktivität bei Männern mittleren Alters und deren Telomerenlänge im höheren Alter in Finnland. Dafür wurde bereits 1974 der Aktivitätsstatus der Teilnehmenden ermittelt, wobei diese drei Stufen körperlicher Aktivität zugeordnet wurden: niedrige, moderate und höchste Aktivität. Nach 29 Jahren wurden 2003 die Telomerenlänge und der Anteil an kurzen Telomeren bei den noch lebenden Teilnehmenden ermittelt. Dabei zeigte die Gruppe der im mittleren Alter auf einem moderaten Aktivitätsniveau befindlichen Personen längere Telomere als die Gruppe der am wenigsten und am stärksten aktiven Personen. Der Anteil an kurzen Telomeren war bei der Gruppe mit mittlerem Aktivitätsniveau geringer als bei der Gruppe mit niedrigem und höchstem Aktivitätsniveau. Die Forschenden sahen in den Ergebnissen Hinweise darauf, dass sowohl hohe als auch niedrige körperliche Aktivität Faktoren begünstigen könnten, die die Telomere verkürzen (Savela et al. 2013).

Im Gegensatz dazu fanden Laine et al. (2015) in ihrer Studie mit 392 ehemaligen finnischen Elite-Athlet\*innen keinen signifikanten Unterschied in der Telomerenlänge im höheren Alter im Vergleich zu gleichaltrigen Kontroll-Personen. Eine mögliche Ursache für die abweichenden Ergebnisse sahen Sie zum einen im Studiendesign. Da es sich um eine sogenannte Querschnittsstudie handelte, ließ sich hier nicht die Rate der Telomerenverkürzung über einen bestimmten Zeitraum erfassen, die wahrscheinlich einen besser geeigneten Biomarker fürs biologische Altern darstellt als die zu einem bestimmten Zeitpunkt bestimmte Telomerenlänge (Laine et al. 2015). Darüber hinaus können die Ergebnisse von Faktoren wie Dauer und Intensität des Trainings sowie der Sportart abhängen (Laine et al. 2015). Zudem können viele weitere Faktoren die unterschiedlichen Ergebnisse zur Beziehung zwischen körperlicher Fitness und Telomerenlänge beeinflussen. Dazu zählen sie z. B. das Alter der Teilnehmenden, die untersuchten Zelltypen, die Methode der Telomerenlängenbestimmung sowie auch der Zeitpunkt der Probenentnahme (Ludlow et al. 2013).

Bei der Recherche fiel zudem auf, dass es wenig Studien gab, die Effekte körperlicher Bewegung und anderer Lebensstilfaktoren auf die Telomere über einen längeren Zeitraum untersuchten. Die meisten Messungen der Telomere erfolgten nach zwölfmonatiger Dauer der Studien oder die Telomerenlängen wurden unterschiedlich aktiven Gruppen zugeordnet, die

zuvor anhand von Fragebögen ermittelt wurden. Eine Studie, die die Wirkungen der Lebensstilfaktoren über längere Zeit bei der gleichen Gruppe von Personen untersuchte, wurde von Ornish et al. (2013) durchgeführt. Hierbei wurden insgesamt 35 Männer mit nachgewiesenem Prostatakrebs über einen Zeitraum von fünf Jahren beobachtet. Zehn dieser Männer führten dabei ein spezielles Programm durch, das eine Umstellung der Lebensgewohnheiten beinhaltete. Dieses Programm umfasste eine pflanzlich basierte sowie Fett- und Kohlenhydratreduzierte Kost, moderate Bewegung wie Spazierengehen über 30 Minuten an sechs Tagen in der Woche, Stressabbau über Yoga und Meditation sowie Teilnahme an Selbsthilfegruppen. Nach fünf Jahren konnten bei den zehn Männern um bis zu 10% längere Telomere gegenüber Kontrollen gemessen werden (Ornish et al 2013).

In diversen anderen Studien wurden die Auswirkungen weiterer Lebensstilfaktoren auf die Telomerenlänge untersucht. So wurden Faktoren wie Rauchen und Übergewicht bzw. ein erhöhter BMI mit einer beschleunigten Telomerenverkürzung in Verbindung gebracht. Eine gesunde Lebensweise, die einen geringeren BMI, regelmäßige körperliche Bewegung, Verzicht aufs Rauchen und eine an Obst und Gemüse reiche Ernährung umfasste, wurde hingegen mit längeren Telomeren assoziiert (Mirabello et al. 2009; Cherkas et al. 2008). Chen et al. (2014) untersuchten 3256 *American Indians* im Alter von 14 bis 93 Jahren hinsichtlich des BMI, Taillenumfangs, Anteils an Körperfett, Verhältnisses von Taille zu Hüfte und Verhältnisses von Taille zur Körpergröße sowie der Telomerenlänge. Stark übergewichtige Teilnehmende hatten hier signifikant kürzere Telomere als normgewichtige Personen unabhängig von Risikofaktoren wie chronologischem Alter, Lebensstilfaktoren oder Begleiterkrankungen wie z. B. Diabetes oder Bluthochdruck (Chen et al. 2014). Mundstock et al. (2015) analysierten insgesamt 63 Studien, die zusammen 119439 Personen umfassten und Auswirkungen von Fettleibigkeit auf die Telomerenlänge untersuchten. Die Ergebnisse waren dabei nicht einheitlich, da 24 Studien (38%) keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Fettleibigkeit und Telomerenlänge aufzeigten, während in 38 Studien Fettleibigkeit signifikant mit kürzeren Telomeren assoziiert wurde. Trotz uneinheitlicher Ergebnisse verzeichneten die Forschenden in ihrer Analyse eine Tendenz zu einer ungünstigen Auswirkung von Fettleibigkeit auf die Telomerenlänge. Dabei könnte der hier zugrundeliegende Mechanismus in erhöhtem oxidativem Stress und gesteigerten Entzündungsreaktionen bedingt sein, die mit Fettleibigkeit einhergehen und sich negativ auf die Telomere auswirken (Mundstock et al. 2015).

Beim Nikotinkonsum wurde eine negative Korrelation zwischen der Tabakdosis und der Telomerenlänge festgestellt. Es zeigte sich eine dosisabhängige Beschleunigung der Telomerenverkürzung sowie eine dosisabhängige Ansammlung von DNA-Schäden und Telomeren-dysfunktionen (Song et al. 2010; McGrath et al. 2007; Valdes et al. 2005). Die Verkürzung der Telomere wurde dabei sowohl mit der angehäuften Menge an konsumierten Tabak als auch mit der Anzahl an Jahren des Rauchens in Zusammenhang gebracht (Verde et al. 2015). Rauchende hatten durchschnittlich um 73 Basenpaare kürzere Telomere gegenüber nicht



rauchenden Personen (Müezzinler et al. 2015). Telomerenverkürzung, Telomerendysfunktion und Anhäufung von DNA-Schäden werden wiederum mit der Zellalterung in Verbindung gebracht (Song et al. 2010), so dass die Forschenden aus diesen Studien schlossen, dass Rauchen und Übergewicht insgesamt den Alterungsprozess beschleunigen (Shammas 2011). Zusätzlich zu den bereits genannten ungünstigen Lebensstilfaktoren wurden die Auswirkungen von Stress auf die Telomerenlänge in Studien untersucht. Bereits in früheren Studien konnte gezeigt werden, dass sich chronischer Stress negativ auf das Immunsystem und den Gesundheitszustand auswirkte. Zur Untersuchung der Wirkung von umweltbedingtem sowie subjektiv wahrgenommenem Stress wurden Studien mit gesunden Frauen im Alter zwischen 20 und 50 Jahren durchgeführt, die entweder biologische Mutter eines gesunden Kindes oder eines chronisch erkrankten Kindes waren. Es wurde angenommen, dass Mütter chronisch kranker Kinder höherem umweltbedingtem Stress ausgesetzt seien. (Epel et al 2004). Das Ausmaß des wahrgenommenen Stresses war bei Müttern, die ein chronisch krankes Kind pflegten, durchschnittlich höher als bei Müttern mit gesunden Kindern. Insgesamt zeigten sich für die gesamte Gruppe der pflegenden Mütter keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich ihrer Telomerenlänge oder Telomeraseaktivität gegenüber nicht pflegenden Müttern, jedoch variierten bei den einzelnen Müttern die Dauer der Zeiten, die sie dem Stress ausgesetzt waren zwischen ein und zwölf Jahren. Innerhalb der Gruppe der pflegenden Mütter zeigten sich die Telomere umso kürzer und die Telomeraseaktivität umso geringer, je länger die Mütter ihre Kinder gepflegt haben (Epel et al 2004). Bei dem subjektiv wahrgenommenen Stress konnte sowohl bei den pflegenden Müttern als auch bei den Müttern gesunder Kinder ein Zusammenhang zur Telomerenlänge festgestellt werden. Die Messung der Telomere in Lymphozyten der Gruppe mit dem höchsten wahrgenommenen Stress zeigte, dass diese Zellen gegenüber der Gruppe mit dem niedrigsten wahrgenommenen Stress um ca. 9 – 17 zusätzliche Jahre gealtert sein müssen (Epel et al. 2004). Eine jüngere Metaanalyse beschäftigte sich ebenfalls mit den Effekten von subjektiv wahrgenommenem psychologischem Stress auf die Telomerenlänge (Mathur et al. 2016). Eine Analyse von 22 Studien ergab zwar einen signifikanten, jedoch schwachen Zusammenhang zwischen erhöhtem subjektiv wahrgenommenem Stress und verkürzten Telomeren. Die Autor\*innen stellten allerdings fest, dass die untersuchten Studien hauptsächlich kurzfristige Stresssituationen umfassten, langfristige chronische Stresszustände könnten womöglich einen größeren Effekt auf die Telomerenlänge aufweisen (Mathur et al. 2016). In einer weiteren systematischen Übersichtsarbeit wurde zudem eine signifikante Verbindung zwischen chronischem sozialem Stress, der Leben in Armut, Erleben von Gewalt oder die Pflege von Familienangehörigen umfasste, und Telomerenverkürzung beschrieben (Oliviera et al. 2016).

Es wird angenommen, dass chronischer psychischer Stress negative Wirkungen auf die Gesundheit habe und das Altern beschleunigen kann. Basierend hierauf untersuchten Puterman et al. (2010), ob körperliche Bewegung die negative Wirkung, die Stress auf die Telomerenlänge zeigt, positiv beeinflussen kann, bzw. ob Bewegung eine stressreduzierende Wirkung in Bezug auf die Telomerenlänge hat. Sie untersuchten hierfür 63 nicht rauchende, gesunde

Frauen nach der Menopause, die sie in die Gruppen der körperlich inaktiven und aktiven Frauen einteilen. Dabei konnte gezeigt werden, dass bei den körperlich inaktiven Frauen eine Zunahme an subjektivem Stress mit einer Verkürzung der Telomere im Zusammenhang stand, während bei den aktiven Frauen der subjektive Stress keine Verbindung zur Telomerenlänge zeigte. Bei einer ca. 40-minütigen körperlichen Bewegung über drei Tage war Stress nicht länger mit kurzen Telomeren assoziiert (Puterman et al. 2010). Die Forschenden kamen zu dem Schluss, dass körperliche Bewegung die Telomere vor den negativen Wirkungen durch Stress schützen kann. In einer jüngeren Studie wurde die Auswirkung gravierender Stressfaktoren auf die Telomerenverkürzung untersucht und der Frage nachgegangen, ob eine gesunde Lebensweise die Wirkung dieser Stressfaktoren abmildern kann (Puterman et al. 2015). Dabei führten in dieser Studie gravierende Stressoren (wie der Verlust eines Familienmitglieds oder andere einschneidende psychisch belastende Erlebnisse), die bei gesunden Frauen nach der Menopause innerhalb eines Jahres aufgetreten waren, zu einer rascheren Verkürzung der Telomere. Bei Frauen, die auch unter diesen psychischen Belastungen eine gesunde Lebensweise mit körperlicher Aktivität, gesunder Ernährung und guter Schlafqualität beibehielten, fielen diese Effekte auf die Telomerenverkürzung nicht so gravierend aus. Diese Frauen waren gegenüber den Auswirkungen von negativem Stress besser geschützt (Puterman et al. 2015).

Daneben sind auch bestimmte Persönlichkeitsmerkmale und insbesondere negative Denkweisen, die die Entstehung von Ängsten und Depressionen fördern können, mit der Telomerenverkürzung in Zusammenhang gebracht worden (Blackburn und Epel 2017). Neben körperlicher Bewegung werden ebenso Stressbewältigungsmaßnahmen wie Achtsamkeitsübungen und sogenannte Mind-Body-Techniken, zu denen Meditation, Qigong, Tai-Chi und Yoga zählen, nicht nur generell als gesundheitsfördernd angesehen, sondern ebenfalls für die Erhaltung der Telomere empfohlen (Blackburn und Epel 2017). So konnte in klinischen Studien gezeigt werden, dass Techniken wie Meditation oder Yoga sich günstig auf das Wohlbefinden sowie auf das Immunsystem auswirken und Entzündungsreaktionen im Körper entgegenwirken können (Morgan et al. 2014). Erfahrene Meditierende wiesen nach einem dreiwöchigen intensiven Meditationsworkshop in ihren weißen Blutzellen längere Telomere als vor dem Workshop auf (Conklin et al. 2015). Daneben zeigten auch andere Stressbewältigungsprogramme in Studien günstige Wirkungen hinsichtlich der Erhaltung der Telomere und einer verminderten Telomerenverkürzung (Lengacher et al. 2014; Carlson et al. 2015). Die Anwendung bestimmter Yoga-Techniken führte in Studien zu einer gesteigerten Telomerase-Aktivität, des Weiteren wurden günstige Effekte von Yoga im Sinne einer Verbesserung kognitiver Fähigkeiten und Stimmung, Senkung des Blutdrucks und der Blutfettwerte, sowie der Erhöhung der Knochendichte bei längerer Anwendung beschrieben (Lavretsky et al. 2013; Desveaux et al. 2015; Hartley et al. 2014; Lu et al. 2016).

Darüber hinaus widmeten sich Forschende der Frage, ob die Einnahme von Antioxidanzien als Nahrungsergänzungsmittel, insbesondere die Einnahme mehrfach ungesättigter Omega-

3-Fettsäuren, einen Einfluss auf die Telomerenlänge habe. Wie bereits im Kapitel 1.7 beschrieben, schützen Antioxidantien den Organismus vor der schädigenden Wirkung freier Radikale und wirken oxidativem Stress entgegen, der mit dem Auftreten zahlreicher Erkrankungen und dem Alternsprozess in Zusammenhang gebracht wurde (Blackburn und Epel 2017). Man geht davon aus, dass sich Antioxidanzien günstig auf den Alternsprozess auswirken und vor altersassoziierten Erkrankungen schützen. Die Einnahme von Antioxidantien als Nahrungsergänzungsmittel gehört daher neben den Hormonen zu den ursprünglichen und gängigen Anwendungen in der Anti-Aging-Medizin (Stuckelberger 2008; Vranesic-Bender 2010). Im Zusammenhang mit der Telomerenbiologie konnte gezeigt werden, dass oxidativer Stress zu einem erhöhten Telomerenverlust während der Zellteilung *in vitro* führt und die Bildung proinflammatorischer Zytokine begünstigt (Aviv 2006; Lipcsey et al. 2008), die wiederum Entzündungsprozesse im Körper fördern. Entzündungsprozesse lösen die Proliferation von T-Zellen aus, was ebenfalls als eine Ursache der Telomerenverkürzung angesehen wird. Omega-3-Fettsäuren sind in der Lage Entzündungsprozesse und oxidativen Stress zu mindern (Calder 2005; Kiecolt-Glaser et al. 2011). Es wird daher angenommen, dass eine bestimmte Menge an Omega-3-Fettsäuren im Blut die Telomere vor einer raschen Verkürzung schützen kann (Kiecolt-Glaser et al. 2013). Eine Studie mit 106 gesunden, weniger aktiven und übergewichtigen Personen (40 bis 85 Jahre), die über vier Monate entweder 2,5 g/Tag oder 1,25 g/Tag Omega-3-Fettsäuren oder ein Placebo zu sich nahmen, zeigten unter Einnahme leichte, jedoch nicht signifikante Änderungen der Telomerenlänge. Daher wurde zusätzlich die Änderung des Verhältnisses von Omega-6 zu Omega-3 Fettsäuren im Plasma untersucht. Je kleiner das Verhältnis von Omega-6 zu Omega-3 Fettsäuren ausfiel, desto länger waren die Telomere. Höhere Pegel von Omega-3 Fettsäuren waren demnach mit längeren Telomeren assoziiert, höhere Omega-6 Pegel hingegen mit kürzeren Telomeren. Die Einnahme von Omega-3 verminderte zudem oxidativen Stress (Kiecolt-Glaser et al. 2013). Die Effekte der Einnahme von Omega-3 auf die Telomerenlänge bei Patient\*innen mit stabiler KHK, bei denen zu Beginn der Studie und nach Ablauf von fünf Jahren Telomerenmessungen erfolgten, führten zu einer verminderten Telomerenverkürzung bei diesen Personen (Farzaneh-Far et al. 2010). Auch Blackburn und Epel (2017) halten eine ausreichende Zufuhr von Antioxidantien für die Erhaltung der Telomere und der Gesundheit für unerlässlich, da oxidativer Stress zur Schädigung von Telomeren und zur Hemmung der Telomerase-Aktivität führt. Sie empfehlen jedoch, die Antioxidantien über die Nahrung aufzunehmen und den Bedarf nicht in erster Linie durch die zusätzliche Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln zu decken, da es bislang nicht genug wissenschaftliche Nachweise für günstige Effekte gebe, zudem können Nahrungsergänzungsmittel zu Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen mit Medikamenten führen. Des Weiteren besteht hierbei die Gefahr, eine zu hohe Konzentration einzunehmen, was sich wiederum nachteilig auf den Organismus auswirken kann (Blackburn und Epel 2017). Eine vollwertige Kost, die reich an Obst, Gemüse, Vollkornprodukten, Hülsenfrüchten und Nüssen ist und einen hohen Gehalt an

Omega-3-Fettsäuren enthält, kann hingegen oxidativem Stress, Entzündungsreaktionen und der Insulinresistenz entgegenwirken (Blackburn und Epel 2017).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in einer Vielzahl an Studien der Zusammenhang zwischen der Telomerenlänge und Lebensstilfaktoren bei Menschen untersucht wurde. In zahlreichen Beobachtungsstudien wurden Telomerenlängen von Sportler\*innen und Nichtsportler\*innen, sowie körperlich aktiven und weniger aktiven bzw. inaktiven älteren Personen miteinander verglichen. Der Zusammenhang zwischen körperlichem Training und Telomerenlänge wurde dabei sowohl in Querschnitts-, als auch in Längsschnittstudien untersucht. Dabei wurden in vielen dieser Studien längere Telomere bei den körperlich aktiveren Personen gemessen, insbesondere wenn sie regelmäßig über längere Zeiträume trainiert hatten. Doch nicht alle Studien haben diesen Zusammenhang beschrieben, zudem wurde in einigen sowohl eine niedrige als auch sehr hohe körperliche Aktivität mit kürzeren Telomeren assoziiert, während sich hauptsächlich moderates Training günstig auf die Telomerenlänge auswirkte. Ein eindeutiger Zusammenhang zeigte sich bei dem Faktor Rauchen, das mit einer beschleunigten Telomerenverkürzung assoziiert wurde. In vielen Beobachtungsstudien und Metaanalysen konnte zudem chronischer psychischer Stress mit kürzeren Telomeren assoziiert werden. Ebenso wurde eine Stresszunahme mit einer Telomerenverkürzung assoziiert, während körperliche Aktivität die Wirkung von Stress auf die Telomerenlänge abmildern konnte. Auch andere Stressbewältigungsmaßnahmen wie Yoga oder Meditation wiesen auf günstige Effekte in Bezug auf die Telomerenlänge hin. So wird trotz einiger uneinheitlicher oder widersprüchlicher Ergebnisse ein gesunder Lebensstil mit ausgewogener Ernährung, regelmäßiger Bewegung, sowie der Vermeidung von Rauchen, Übergewicht und negativem Stress, der sich in der Medizin zur Prävention zahlreicher Erkrankungen bereits etabliert hat, als Anti-Aging-Maßnahme, die den Alterungsvorgang und die altersbedingte Telomerenverkürzung positiv beeinflussen soll, empfohlen und beworben. Verhaltensweisen und Lebensumstände wie Rauchen, ungesunde Ernährung, Bewegungsmangel, psychischer Stress und Umweltverschmutzung werden dagegen mit höherem oxidativem Stress und einer rascheren Telomerenverkürzung in Zusammenhang gebracht (Boccardi et al. 2016).

### **3.2.5 Telomer-Tests als Beispiel für Anwendungen von Ansätzen aus der Telomerenforschung im Anti-Aging-Kontext**

Als konkrete Anwendung der Studien zur Bestimmung der Telomerenlänge und ihrer möglichen Einflussfaktoren werden von verschiedenen Unternehmen Bluttests angeboten, die Aussagen über die individuelle Telomerenlänge treffen sollen (Wolinsky et al. 2011). Das Unternehmen *Repeat Diagnostics* bot als eines der ersten bereits 2005 Messungen der Telomerenlänge kommerziell an. Obwohl die Bestimmungen in erster Linie der medizinischen Forschung dienen sollten, war eine Anwendung durch Ärzt\*innen auch bei Patient\*innen möglich (Wolinsky 2011). In den Medien fanden die Telomer-Tests 2011 größere Beachtung, als zwei neu gegründete Unternehmen sich das Ziel setzten, sie der breiten Öffentlichkeit zugänglich zu machen (Leslie 2011). So berichteten zahlreiche Zeitungen und Zeitschriften,

darunter „die Welt“, „der Spiegel“, „*Science*“, sowie die „*New York Times*“ von speziellen Bluttests, die in der Lage seien, das biologische Alter von Menschen zu bestimmen und mögliche Aussagen über Langlebigkeit und das Risiko für bestimmte altersbedingte Erkrankungen zu treffen (Pollack 2011; Braun 2011; Leslie 2011). Das biologische Alter von Individuen soll anhand einer Bestimmung der Telomerenlänge in Blutzellen ermittelt werden. Ziel und Nutzen solcher Tests ist es, Hinweise auf den individuellen Gesundheitszustand zu erhalten, insbesondere da verkürzte Telomere bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebserkrankungen beobachtet wurden (Dickinson 2011). Diese Tests sollen daher die Möglichkeit bieten, Aussagen über das individuelle Risiko für das Auftreten altersassoziierter Erkrankungen zu treffen (Leslie 2011). Ein Ergebnis, das eine verfrühte Telomerenverkürzung bzw. eine kritisch kurze Telomerenlänge anzeigt, soll dabei als Warnsignal betrachtet werden und den Blick auf die individuellen Risikofaktoren schärfen. Eine Änderung des Lebensstils könnte einer zu raschen Telomerenverkürzung vorbeugen (Dickinson 2011).

Die spanische Firma *Life Length* bietet hierfür die *Telomere Analysis Technology* (TAT) an, mit der bei Individuen die Länge ihrer Telomere in Blutzellen und bestimmten Geweben bestimmt werden kann. *Life Length* rühmte sich damit, das einzige Unternehmen weltweit zu sein, das in der Lage ist, den Prozentanteil kritisch kurzer Telomere in Zellen zu messen, der ein wichtiger Indikator für die Dysfunktion der Telomere und die Zellalterung sei (Life Length 2017). Das Unternehmen wurde 2010 von der Forscherin und Direktorin des spanischen nationalen Krebsforschungszentrums in Madrid, Dr. Maria Blasco, mitbegründet, die 2008 mit dem Körber-Preis für Europäische Wissenschaft für ihre Arbeit auf dem Gebiet der Telomere geehrt wurde. Seit 2011 wurden die Tests zur Bestimmung der Telomerenlänge von dem Unternehmen kommerziell vermarktet und zum Preis von 500 Euro angeboten (Braun 2011). In den USA hatte sich das Unternehmen *Telome Health* aus Kalifornien, das 2010 von einer Gruppe von Wissenschaftler\*innen gegründet wurde, darunter die Medizin-nobelpreisträgerin Elizabeth Blackburn, ebenfalls das Ziel gesetzt, einen eigenen Bluttest zur Messung der Telomerenlänge öffentlich anzubieten. Die Länge der Telomere sollte aus den weißen Blutzellen von Blutproben bestimmt werden, die Kosten ca. 200 US-Dollar betragen (Wolinsky 2011). 2013 wurde das Unternehmen in *Telomere Diagnostics* umbenannt. Seit 2016 bietet es ebenfalls einen genetischen Test an, der aus der Bestimmung der Telomerenlänge über die quantitative PCR-Methode auf das zelluläre Altern schließen soll und mit dem Preis von 89 US-Dollar deutlich kostengünstiger ist als bisherige Tests zur Telomerenmessung. Dieses Testverfahren soll der Kundschaft ermöglichen, ihr zelluläres Altern selbst zu verfolgen und die individuelle Verbesserung der Gesundheit anregen (Romanowsky und Tosk 2016).

Aufgrund der uneinheitlichen Studienlage hinsichtlich des Nutzens solcher Tests und der noch nicht vollständig erforschten Zusammenhänge zwischen der Telomerenbiologie und dem Altern sowie altersassozierten Erkrankungen sollte deren öffentliche Zugänglichkeit sehr kritisch betrachtet werden. Auch unter Forschenden herrschen diesbezüglich kontroverse Ansichten. So wird das Anbieten solcher Tests für die Allgemeinheit einerseits sehr

kritisch gesehen und deren Nutzen angezweifelt. Auf der anderen Seite gibt es Wissenschaftler\*innen, die das Anbieten der Telomer-Tests befürworten und von ihrem Nutzen überzeugt sind (Wolinsky 2011). Auch Blackburn äußerte sich positiv gegenüber Tests zur Telomerenmessung und sah darin für Ärzt\*innen und ihre Patient\*innen die Möglichkeit, das biologische Altern frühzeitig günstig zu beeinflussen und Erkrankungen vorzubeugen (Grady 2013). Interessanterweise äußert sie sich in dem 2017 veröffentlichten Buch „*The Telomere Effect*“ eher kritisch gegenüber kommerziellen Telomer-Tests und mahnt zur Vorsicht, da man sich nicht sicher über die Genauigkeit und Zuverlässigkeit der Telomer-Tests sein kann, zudem werden sie keiner Prüfung durch ein Kontrollorgan unterzogen. Darüber hinaus seien sie nicht in der Lage, genaue Vorhersagen über die individuelle Gesundheit zu treffen (Blackburn und Epel 2017).

### **3.2.6 Telomerase als therapeutisches Mittel von Interventionen in Alternsvorgänge**

Weitergehende Ansätze beschäftigen sich nicht nur damit, eine fortschreitende Telomerenverkürzung hinauszuzögern, z. B. durch die Änderung der Lebensgewohnheiten, sondern gehen davon aus, dass durch eine direkte Verlängerung der Telomere bestimmte Erkrankungen behandelt oder sogar verhindert werden können und der Alterungsmechanismus selbst beeinflusst werden könnte (Boccardi und Paolisso 2014). Daher ist das Enzym Telomerase, das Telomere verlängern kann, ein wichtiger Gegenstand der Forschung um Interventionen in den Alternsprozess. Bei der Recherche von Studien und Forschung zur Einflussnahme in den Alternsprozess fiel auf, dass die Telomerase selbst häufig als therapeutisches Mittel angesehen und erforscht wird. So versucht man sich sowohl in der biogerontologischen Forschung als auch in der Anti-Aging-Medizin die Eigenschaften der Telomerase für mögliche Eingriffe in Alternsprozesse zunutze zu machen oder durch Beeinflussung ihrer Aktivität und Funktion Einfluss auf den Alternsprozess zu nehmen.

Bei der Telomerase handelt es sich um ein Enzym der Zellkerne, das die Eigenschaft besitzt, Telomere zu verlängern, wodurch die mit jeder Zellteilung auftretende Telomerenverkürzung ausgeglichen werden kann (Dettmer 2005; Podlevsky et al. 2008). Die Telomerase ist aus einem Proteinkomplex und einer RNA-Komponente aufgebaut und wird daher auch als Ribonucleoprotein bezeichnet. Die Proteinkomponenten der Telomerase besitzen strukturelle und katalytische Eigenschaften. Unter diversen Telomeraseassoziierten Proteinen ist das katalytische Telomerase Reverse Transkriptase (TERT) Protein essenziell für die Synthese der DNA-Sequenz der Telomere. Dabei dient die in der Telomerase enthaltene RNA-Komponente dem TERT Protein als Vorlage für die Bildung der Telomer-DNA-Sequenz (Dettmer 2005; Podlevsky et al 2008; Xu und Goldkorn 2016). Die Telomerase bildet mithilfe ihrer RNA-Sequenz eine DNA-Kopie, die der Telomerasequenz entspricht.

Die Expression der Telomerase erfolgt hauptsächlich im Embryonalstadium und nimmt nach Abschluss der Organentwicklung deutlich ab. Aktive Telomerase ist lediglich in em-

bryonalen Zellen sowie Zellen der Keimbahn und Stammzellen nachweisbar, die daher auch als unsterbliche Zellen bezeichnet werden. Allerdings findet sich das Enzym auch in ca. 85% der Tumorzellen, die sich durch eine unbegrenzte Zellteilungsfähigkeit auszeichnen (Buseman 2012). Mit Ausnahme der Stammzellen, die weiterhin kontinuierlich eine geringe Telomerase-Aktivität aufweisen, wird diese bei den somatischen Zellen bereits kurz vor der Geburt inaktiviert, so dass die Telomere in diesen Zellen im Laufe des Lebens immer kürzer werden (Boccardi und Herbig 2012). Obwohl die geringe Telomerase-Aktivität der Stammzellen nicht genügt, um die Telomerenverkürzung komplett zu verhindern, so wird dieser Prozess zumindest hinausgezögert. Bei Mäusen führt ein teilweiser oder vollständiger Verlust der Telomerasefunktion zu einer einschneidenden Beschleunigung des Alternsprozesses. Bei Menschen fördert er die Entstehung von altersassoziierten Erkrankungen (Boccardi und Herbig 2012).

Durch ihre Eigenschaft, die Telomere zu verlängern und damit der zellteilungsabhängigen Telomerenverkürzung entgegenzuwirken, erlangte die Telomerase Bedeutung für die Erforschung altersbeeinflussender Eingriffe. Zahlreiche Forschende haben sich der Frage gewidmet, ob es durch eine Re-Aktivierung der Telomerase in Körperzellen möglich sei, den Alterungsprozess hinauszuzögern und die Gesundheit zu verbessern (Boccardi und Herbig 2012). Die Telomerase ist überdies von verschiedenen Quellen als sogenanntes Unsterblichkeitsenzym bezeichnet worden (Kaulen 2009; Zylka-Menhorn 2009; Dettmer 2005).

Bei der Recherche zum Stand der Anti-Aging-Forschung und möglicher Anti-Aging-Interventionen sind im Wesentlichen drei Ansätze zum therapeutischen Nutzen der Telomerase aufgefallen: Zum einen wurden sogenannte Telomerase-Aktivatoren untersucht, die oral verabreicht werden, Telomerase in Zellen aktivieren und dadurch den Alterungsprozess beeinflussen sollen. Ein weiterer Ansatz befasste sich mit der gentherapeutischen Aktivierung von Telomerase, die über das Einfügen von genetischem Material in Zellen vermittelt wird. Die Gemeinsamkeit dieser beiden Ansätze liegt in dem Ziel, die Telomerase zu aktivieren bzw. zu reaktivieren und damit für altersbeeinflussende Interventionen zu nutzen.

Als weiterer Ansatz wurde insbesondere in der Krebstherapie an sogenannten Telomerase-Inhibitoren geforscht, die die Telomerase-Aktivität in bestimmten Tumoren gezielt hemmen und dadurch dem Tumorwachstum entgegenwirken sollen. Ziel dieser Studien ist es, eine geeignete Krebstherapie zu finden, so dass dieser Ansatz primär nicht die Ziele der Anti-Aging-Medizin verfolgt und nicht in diesem Kontext genannt wird. Da Krebserkrankungen zu den altersassoziierten Erkrankungen gezählt werden und eine erfolgreiche Behandlung die gesunde Lebensspanne verlängern könnte, wird dieser Ansatz hier kurz erwähnt ohne jedoch weiter detailliert dargestellt zu werden.

### **3.2.7 Telomerase-Aktivatoren**

Ein wesentlicher Forschungsansatz für die Verwendung der Telomerase bei altersbeeinflussenden Eingriffen ist die Aktivierung bzw. Re-Aktivierung der Telomerase in Zellen. Diese

kann über sogenannte Telomerase-Aktivatoren erfolgen. Ein bereits auf dem Markt beworbener und zum Kauf angebotener Telomerase-Aktivator ist TA-65. Dabei handelt es sich um ein Extrakt aus der Wurzel der Pflanze *Astragalus membranaceus*, die auch in der traditionellen chinesischen Medizin verwendet wird (Bernardes de Jesus et al. 2011).

In Studien, die außerhalb des Organismus an Zellen durchgeführt wurden, konnte sowohl an embryonalen Bindegewebszellen von Mäusen, als auch an menschlichen Immunzellen, Fibroblasten und Hautzellen eine Erhöhung der Telomerase-Aktivität durch TA-65 festgestellt werden (Bernardes de Jesus 2011; Fauce et al. 2008; Harley et al. 2011), zudem führte TA-65 zu einer Verlängerung der kurzen Telomere bei embryonalen Fibroblasten von Mäusen (Bernardes de Jesus 2011). Des Weiteren wurde die Wirkung von TA-65 auf die Telomerase-Aktivität bei Mäusen sowie den Gesundheitszustand *in vivo* untersucht. Dafür wurden zwei Kohorten von älteren (ein- und zweijährigen) Mäusen mit TA-65 versetztem Fruchtbrei oder nur Fruchtbrei als Kontrolle über einen Zeitraum von vier Monaten gefüttert. Drei Monate nach Behandlung wurde bei den ein- und zweijährigen Mäusen eine erhöhte Expression des Proteins TERT in der Leber sowie anderen Organen gegenüber der Kontrollgruppe gemessen. Darüber hinaus erfolgte die Messung der Telomerenlänge in den Leukozyten von Blutproben der Mäuse drei Monate nach Behandlung. Dabei konnte keine wesentliche Verlängerung der Telomerenlänge in der behandelten Gruppe festgestellt werden, es wurde jedoch eine signifikante Verminderung an sehr kurzen Telomeren gemessen (Bernardes de Jesus 2011). Die Ansammlung kurzer Telomere erfolgt wie die Telomerenverkürzung mit fortschreitendem Alterungsprozess und wird als eine mögliche Ursache für das Entstehen von altersassoziierten Erkrankungen diskutiert. Weiterhin wurde untersucht, ob TA-65 einen Einfluss auf die Lebensspanne, den Alternsprozess und die Gesundheitsspanne der Mäuse aufwies. Dazu wurde der Einfluss des Telomerase-Aktivators auf sogenannte Biomarker des Alterns (Bernardes de Jesus 2011) beobachtet, zu denen Veränderungen wie Glucoseintoleranz, Leberverfettung, Verlust des subkutanen Fettgewebes und Abnahme der Knochendichte gehören. Die viermonatige Behandlung mit TA-65 zeigte bei den Mäusen sechs und zwölf Monate nach Behandlung eine verbesserte Glucoseaufnahme, eine geringere Leberverfettung sowie positive Effekte auf die Haut und Knochendichte (Bernardes de Jesus 2011). Während sich demnach einige positive Effekte auf einige altersassoziierte Organveränderungen zeigten, konnte in dieser Studie keine Wirkung auf das Überleben bzw. die maximale oder durchschnittliche Lebensspanne nachgewiesen werden (Bernardes de Jesus 2011).

2007 wurde von der Firma *T.A. Sciences* ein Programm gestartet, bei dem die Wirkung von TA-65 bei Menschen untersucht wurde. Dieses sogenannte Patton-Protocol beinhaltete die Einnahme von TA-65 als Nahrungsergänzungsmittel (10 – 50 mg tgl.) in Zeitabschnitten von jeweils sechs Monaten, des Weiteren laborchemische Untersuchungen und klinische Tests zu Beginn, sowie alle drei bis sechs Monate und eine ärztliche Beratung (Harley et al. 2011). Harley et al. (2011) analysierten und publizierten 2011 die Ergebnisse des Programms nach zwölfmonatiger Behandlung, wobei sie sich auf mögliche Effekte auf das Immunsystem konzentrierten. Dabei wurden bei insgesamt 114 Proband\*innen die Telomerenlänge sowie



die Auswirkung von TA-65 auf Biomarker des Alterns vor der Einnahme sowie in Abständen von drei Monaten innerhalb eines Jahres unter Behandlung untersucht. Durch TA-65 wurde die Telomerase in menschlichen Hautzellen, Bindegewebszellen und Zellen des Immunsystems aktiviert. Bezüglich der Telomerenlänge konnte bei den Personen zwölf Monate nach erfolgter Behandlung keine signifikante Erhöhung der durchschnittlichen Telomerenlänge in weißen Blutzellen gemessen werden, es zeigte sich jedoch eine signifikante Verringerung des Anteils an kurzen Telomeren. Des Weiteren wurden günstige Effekte auf das Immunsystem festgestellt, da unter Behandlung eine Abnahme alternder zytotoxischer Zellen verzeichnet wurde. Unerwünschte Wirkungen wurden laut Studie nicht beobachtet (Harley et al. 2011).

Eine erneute Analyse des Patton-Protocol-Programms wurde 2013 veröffentlicht. Hierbei konnten günstige Effekte auf den Glukosestoffwechsel, Cholesterinwerte und Blutdruckwerte bei den Proband\*innen nach zwölf Monaten gemessen werden. Die Knochendichtemessung im Bereich der Wirbelsäule ergab nach zwölf Monaten eine Zunahme um 2% (Harley et al. 2013). Es wurde daher eine positive Wirkung von TA-65 auf bestimmte Stoffwechselforgänge und das Herzkreislaufsystem angenommen. Signifikante unerwünschte Wirkungen wurden laut Studie in diesen fünf Jahren seit Beginn des Programms nicht beobachtet (Harley et al. 2013).

Des Weiteren wurden mögliche Effekte einer Behandlung mit TA-65 auf die altersassoziierte Makuladegeneration untersucht, da die Aktivierung der Telomerase als eine mögliche Behandlungsform für diese Erkrankung der Netzhaut vorgeschlagen wurde, die zu schwerer Sehbehinderung und Erblindung führen kann (Dow und Harly 2016). 38 Erkrankte erhielten in dieser Studie entweder TA-65 oder ein Placebo über einen Zeitraum von einem Jahr. Nach sechs monatiger Behandlung mit TA-65 zeigten die Sinneszellen am Punkt des schärfsten Sehens (Makula) eine verbesserte Funktion (Dow und Harly 2016).

Darüber hinaus konnte 2016 in einer Studie erstmalig gezeigt werden, dass TA-65 fähig ist, Telomere zu verlängern (Salvador et al. 2016). In dieser einjährigen Studie wurden 117 Personen im Alter zwischen 53 und 87 Jahren, die positive, symptomfreie Träger des Cytomegalievirus waren, mit TA-65 in zwei verschiedenen hohen Dosierungen oder einem Placebo behandelt. Untersuchungen zufolge sind ca. 70 bis 80% aller Personen über dem 50. Lebensjahr mit dem Cytomegalievirus infiziert ohne symptomatisch zu sein. Das Cytomegalievirus ist jedoch mit der Immunoseneszenz, einer erhöhten Sterblichkeit im hohen Alter sowie der Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen in Verbindung gebracht worden (Salvador et al. 2016). Es stellte sich in dieser Studie daher die Frage, ob TA-65 durch eine Aktivierung der Telomerase dem Telomerenverlust bei Cytomegalie-positiven Personen entgegenwirken kann. Bei den Personen, die das geringer dosierte TA-65 (250 U) einnahmen, wurde ein signifikanter Anstieg der Telomerenlänge über einen Zeitraum von zwölf Monaten gemessen. In der Placebogruppe hingegen wurde ein signifikanter Verlust an Telomerenlänge beobachtet. Interessanterweise zeigte sich in der Gruppe mit höherer TA-65-Dosis (1000 U) zwar ein Trend zur Verbesserung der Telomerenlänge, jedoch waren diese Effekte statistisch nicht

signifikant (Salvador et al. 2016). Bis zu dieser Studie gab es keine doppelblinden, Placebo kontrollierten Studien, die eine tatsächliche Verlängerung der Telomere unter TA-65 nachweisen konnten (Salvador et al. 2016), obwohl das Produkt bereits seit mehreren Jahren als Anti-Aging-Mittel vermarktet wurde und die ersten Kapseln bereits 2007 einer ausgewählten Gruppe von Anti-Aging-Mediziner\*innen angeboten wurden (T.A. Sciences 2015a).

Neben TA-65 wurden auch weitere mögliche Telomerase-Aktivatoren in Studien untersucht. Lin et al. (2012) behandelten 44 Personen mit einem Nahrungsergänzungsmittel mit der Bezeichnung 20070721-GX, das einen Extrakt aus der Plazenta von Schweinen enthält. Ziel war es, die Verjüngungs- und Anti-Aging-Effekte des Extrakts der Plazenta an gesunden Personen zu beurteilen (Lin et al. 2012). Dabei nahmen 22 Personen drei Kapseln täglich über mehrere Monate ein, die übrigen 22 erhielten ein Placebo. Die Einnahme des Nahrungsergänzungsmittels erhöhte signifikant die Zahl an CD34-positiven Stammzellen im Blut, die mit der Reparatur von Gewebeschäden und entzündungshemmenden Eigenschaften in Verbindung gebracht werden. Zudem zeigte sich die Telomeraseaktivität in der Gruppe der behandelten Personen gegenüber der Kontrollgruppe um 30% erhöht. Studienteilnehmer\*innen berichteten weitere positive Effekte wie ein verbessertes Hautbild mit weniger Falten. Sie fühlten sich energiegeladener und berichteten über eine Linderung bei Menstruationsbeschwerden, Arthritis und Rückenschmerzen (Lin et al. 2012). In der Erhöhung der CD34-positiven Stammzellen sahen die Forschenden einen Hinweis, dass das Mittel an der Reparatur von Gewebeschäden beteiligt sein könnte. Da befürchtet wird, dass eine Erhöhung der Telomerase-Aktivität die Bildung von Tumoren begünstigen kann, wurde hier ebenfalls die Telomeraseaktivität zweier Zellreihen von bösartigen Hirntumoren bestimmt. Diese war hierbei wesentlich höher als die gemessene Erhöhung der Telomerase-Aktivität in der Studie mit 20070721-GX, was darauf hinweisen könnte, dass dieses Nahrungsergänzungsmittel nicht zur Tumorentstehung beiträgt (Lin et al. 2012).

Das Team um Le Saux (2013) untersuchte die therapeutischen Effekte des von der Firma Geron entwickelten Telomerase-Aktivators GRN510 bei Mäusen mit induzierter Lungenfibrose. Die Entstehung dieser Erkrankung ist mit einer Telomerendysfunktion assoziiert. Betroffene Individuen zeigen eine um 50% erniedrigte Telomeraseaktivität und einen erhöhten Telomerenverlust. Es handelt sich um eine chronische und nicht selten tödliche Erkrankung, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 50% bei begrenzten Therapiemöglichkeiten (Le Saux et al. 2013). In dieser Studie führte die Behandlung von Mäusen mit initial unterdrückter Telomeraseaktivität mit diesem Aktivator zu einer zwei- bis vierfachen Aktivierung der Telomerase in den Stammzellen des Knochenmarks und im Lungengewebe. Darüber hinaus wurde bei den behandelten Tieren die Ausbildung einer Lungenfibrose und die Anhäufung von alternden Zellen in der Lunge über den Mechanismus der Telomerasaktivierung unterdrückt (Le Saux et al. 2013).

Als weitere Telomerase-Aktivatoren wurden das Astragalosid IV und deren Derivat Cycloastragenol untersucht. Das Astragalosid IV wird wie TA-65 aus der Wurzel der Astragalus

membranaceous gewonnen, ist ebenfalls als Nahrungsergänzungsmittel auf dem Markt erhältlich und wird als Anti-Aging-Mittel beworben. In einer Studie, in der CD8-positive T-Lymphozyten von HIV-infizierten Personen dem Telomerase-Aktivator Cycloastragenol ausgesetzt wurden, konnte eine Aktivierung der Telomerase, eine Verlangsamung der Telomerenverkürzung, eine Erhöhung der Replikationskapazität und eine Stärkung der immunologischen Funktion dieser Zellen gezeigt werden (Fauce et al. 2008). Sowohl beim Altern als auch bei der chronischen HIV-Infektion tritt eine erhöhte Menge an CD8-positiven T-Lymphozyten mit verkürzten Telomeren und einer erniedrigten Replikationskapazität auf (Effros 2003). Die Ergebnisse dieser Studie haben das Interesse für den therapeutischen Nutzen dieser Moleküle geweckt. In einer Reihe von Studien konnten positive und schützende Effekte von Astragalosiden auf verschiedene Gewebe beobachtet werden. Insbesondere zeigten sie eine schützende Wirkung vor Schäden an Zellen des Herzmuskels, die durch Sauerstoffmangel hervorgerufen werden (Hu et al. 2009). Die kardiologische Funktion konnte bei ischämischem Myokard bei Ratten verbessert werden (Li und Cao 2002). Bei der Myokarditis, die durch das Coxackie B Virus verursacht wird, konnte das Überleben von betroffenen Mäusen verbessert werden, die Vermehrung des Virus konnte gehemmt und der Zelltod der Herzmuskelzellen reduziert werden (Chen et al. 2011). Auch bei Studien am Endothel von Blutgefäßen wurde eine schützende Wirkung von Astragalosiden festgestellt, zudem zeigte sich eine antioxidative Wirkung und das Wachstum von Blutgefäßen wurde begünstigt. Darüber hinaus konnte eine schützende Wirkung auf die Leber sowie entzündungshemmende und antivirale Effekte nachgewiesen werden. Es gab zudem Hinweise darauf, dass diese Moleküle auch bei der Behandlung von Schlaganfall und Morbus Parkinson nützlich sein könnten (Ren et al. 2013). Das blutbildende System von Ratten konnte vor Schäden durch Strahlung geschützt werden, deren Überleben konnte verbessert werden und die Proliferation von Knochenmark und Stammzellen wurde gefördert (Li et al. 2011). Zudem zeigten sich das Immunsystem stärkende Effekte (Ren et al. 2013).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass diese Studien, in denen die Wirkungen von Telomeraseaktivatoren untersucht wurden, einen pharmakologischen Anti-Aging-Ansatz verfolgen. Es handelt sich hierbei um Präparate, die oral eingenommen werden und mit denen die Telomerase im Organismus aktiviert werden soll. Zudem sind die Präparate TA-65 und Astragalosid IV bereits auf dem Markt erhältlich. Viele Studien wurden dabei hauptsächlich an Zellen, Zellkulturen oder mit Tieren durchgeführt. Neben einer Erhöhung der Telomeraseaktivität zeigten sich bei behandelten Mäusen einige vielversprechende Effekte auf altersbedingte Veränderungen in Geweben und bei bestimmten Stoffwechselfvorgängen. Eine wesentliche Verlängerung der Telomere konnte bei den mit TA-65 behandelten Mäusen jedoch nicht beobachtet werden, ebenso wenig eine Verlängerung der Lebensspanne. Die Zahl an Interventionsstudien, in denen die Wirkung von Telomeraseaktivatoren bei Menschen untersucht wurde, ist eher gering. Die Einnahme von TA-65 zeigte dabei einige günstige Effekte auf das Immunsystem, den Glukosestoffwechsel, die Knochendichte, Blutdruck-

und Cholesterinwerte sowie das Sehvermögen. Bei der Einnahme anderer Telomeraseaktivatoren wurde von Proband\*innen zudem ein gesteigertes Wohlbefinden berichtet. Obwohl in bisherigen Studien zur Wirkung von TA-65 bei Menschen und Mäusen eine signifikante Verringerung des Anteils an kurzen Telomeren festgestellt wurde, konnte in diesen Studien keine Telomerenverlängerung durch TA-65 nachgewiesen werden. Es gab nur eine jüngere Interventionsstudie, in der tatsächlich beobachtet werden konnte, dass TA-65 in der Lage ist, bei Menschen die Telomere zu verlängern. Die genannten Studien untersuchten zudem die Wirkung von TA-65 über einen Einnahmezeitraum von maximal zwölf Monaten, die möglichen Langzeitwirkungen sind hier daher noch nicht ausreichend untersucht.

### 3.2.8 Genterapeutische Telomeraseaktivierung

Gentherapie erfolgt über die Integration von genetischem Material, insbesondere Nucleinsäuren wie DNA oder RNA, in Zellen eines Individuums. Das kann *ex vivo* durchgeführt werden, indem einige Zellen dem Individuum entnommen werden, hier das genetische Material eingefügt wird, anschließend die Zellen vermehrt und dem Individuum wieder zugeführt werden, oder aber direkt *in vivo* (Fehse und Domasch 2011; DG-GT 2017). Die zugeführte DNA oder RNA kann je nach Technik in das Erbgut des Individuums aufgenommen werden und dort dauerhaft oder nur für bestimmte Zeit verweilen, hiernach kann die therapeutische Wirkung entweder dauerhaft oder eine Zeitlang erzielt werden (DG-GT 2017). Dabei gibt es verschiedene Wege, zum Einbringen der genetischen Information. Häufig wird die entsprechende Nucleinsäure über einen viralen Vektor (ein gezielt verändertes Virus) in die Zelle transportiert, was als Transduktion bezeichnet wird (Bodemer 2003).

Bei den Studien zur genterapeutischen Telomeraseaktivierung wurden ebenfalls virale Vektoren verwendet, mit deren Hilfe sogenannte TERT-DNA, die für das TERT Protein kodiert, älteren Mäusen über Injektionen verabreicht wurde. Ziel dieses Gentransfers war die Expression des katalytischen TERT, das essenziell für die Synthese der Telomere ist. Dabei wollten die Forschenden der Frage nachgehen, ob eine therapeutische Intervention, die das Ziel hat, TERT im höheren Alter zu steigern, die Fähigkeit besitzt, das Altern zu verzögern und die Langlebigkeit zu steigern ohne das Krebsrisiko zu erhöhen (Bernardes de Jesus 2012). Bereits in früheren Studien, die *in vitro* an menschlichen Zellen durchgeführt wurden, konnte die Expression der katalytischen Einheit TERT die Telomerase in diesen Zellen reaktivieren und deren Lebensspanne verlängern (Bodnar et al. 1998; Vaziri und Benchimol 1998). Das Einfügen der TERT-DNA über virale Vektoren in der von Bernardes de Jesus (2012) durchgeführten Studie erhöhte die Telomerase-Aktivität bei zwei Jahre alten Mäusen *in vivo* in einer Reihe von Geweben wie Lunge, Leber, Niere und Herz. Bei den genterapeutisch behandelten Mäusen wurden zudem Veränderungen bestimmter Gewebe und Stoffwechselvorgänge festgestellt, die als Biomarker für den Alterungsprozess angesehen werden: Drei bis sechs Monate nach der Behandlung mit TERT konnte eine höhere Knochendichte im Oberschenkelknochen der behandelten Mäuse im Vergleich zur Kontrollgruppe gemessen werden. Die Dicke der subkutanen Fettgewebsschicht als weiterer Biomarker fürs Altern

nimmt normalerweise von den einjährigen zu den zweijährigen Mäusen ab. Diese Abnahme war jedoch bei den mit TERT behandelten zwei Jahre alten Mäusen nicht festzustellen. Hinsichtlich Glucoseintoleranz und Insulinresistenz zeigten behandelte Mäuse niedrigere Spiegel an Nüchtern-Insulin, was auf eine verbesserte Insulin-Sensitivität hindeutet sowie eine bessere Glukose-Aufnahme in Gewebe (Bernardes de Jesus 2012). Des Weiteren wurde das Verhalten der Mäuse hinsichtlich der Fähigkeit untersucht, bestimmte Aufgaben zu bewältigen, die mit höherem Alter abnimmt. Getestet wurden Koordination, Balance, Gedächtnis und neuromuskuläre Koordination. Koordination und Balance zeigten sich zwei Monate nach Behandlung bei den zweijährigen Mäusen verbessert, neuromuskuläre Koordination bei den einjährigen, zudem zeigten beide ebenfalls verbesserte Gedächtnisleistungen (Bernardes de Jesus 2012). Die beschriebenen Effekte deuteten für die Forschenden auf eine Verbesserung der Gesundheit der älteren Mäuse hin und damit zumindest auf eine Verlängerung der gesunden Lebensspanne. Darüber hinaus wurde insbesondere die Wirkung der gentherapeutischen Behandlung auf die Langlebigkeit und eine mögliche Lebenszeitverlängerung untersucht. Mit TERT behandelte Mäuse zeigten dabei eine signifikante Verlängerung ihrer Lebensspanne. Es konnte ein Überlebensanstieg von 24% in der Gruppe der einjährigen und 13% in der Gruppe der zweijährigen Mäuse verzeichnet werden. Ebenfalls zeigte sich ein signifikanter Anstieg des mittleren Überlebens der langlebigsten Mäuse, was darauf hinweisen könnte, dass TERT ebenfalls die maximale Lebensspanne beeinflusst (Bernardes de Jesus 2012). Des Weiteren konnten in den meisten Geweben der behandelten Tiere einen Monat nach Behandlung längere Telomere als in der Kontrollgruppe gemessen und eine verminderte Zahl kurzer Telomere ermittelt werden.

Zur Beurteilung von Langzeiteffekten auf die Telomerenlänge erfolgten weitere Messungen drei und acht Monate nach Behandlung. Unter den einjährigen Mäusen zeigten sieben von elf behandelten Tieren keine Verkürzung oder sogar eine Verlängerung der Telomere, sechs von elf zeigten keinen Anstieg des Anteils an kurzen Telomeren oder sogar einen leichten Abfall. Die Untergruppe der behandelten Tiere, die einen gleichbleibenden oder verminderten Anteil an kurzen Telomeren aufwiesen, zeigte außerdem ein längeres Überleben. Es konnte beobachtet werden, dass eine Gentherapie mit TERT Telomere in verschiedenen Geweben schützt und Telomerenverkürzung verhindern kann (Bernardes de Jesus 2012).

Eine Behandlung mit einer katalytisch inaktiven Form von TERT, die keine Telomere verlängern kann, zeigte hingegen keinen der beschriebenen Effekte wie eine verlängerte Gesundheits- oder Lebensspanne. Anhand dessen wurde angenommen, dass eine Telomerenverlängerung durch Telomerase den entscheidenden Mechanismus für diese Anti-Aging-Wirkungen darstellt (Bernardes de Jesus 2012). Zur Untersuchung unerwünschter Effekte der Gentherapie erfolgte eine pathologische Analyse aller behandelten Mäuse zum Zeitpunkt des Todes. Da die Überexpression von TERT eine Eigenschaft von Tumoren darstellt, die bei Menschen auftreten und bei Mäusen die Inzidenz von Krebserkrankungen erhöhen kann (Artandi et al 2002; Canela et al 2004), lag hierauf bei der Analyse der Erkrankungen und Todesursachen zum Todeszeitpunkt besonderes Augenmerk.

Die mit TERT-Gentherapie behandelten Mäuse zeigten jedoch keine erhöhte Inzidenz an Krebserkrankungen gegenüber der Kontrollgruppe (Bernardes de Jesus 2012). Die Forschenden schlossen daraus, dass die Expression von TERT bei älteren erwachsenen Mäusen durch die Reaktivierung der Telomerase-Aktivität in Form einer Gentherapie Verjüngungseffekte bewirken kann ohne das Krebsrisiko zu erhöhen. Dies könnte darauf hinweisen, dass die Tumoren begünstigende Aktivität der Telomerase vermindert ist, wenn sie bei erwachsenen oder älteren Tieren aktiviert wird.

Bereits 2001 wurden Studien an Mäusen mit einem Mangel an Telomerase durchgeführt, sogenannte telomerasedefiziente Mäuse, deren Zellen sich durch kurze Telomere und ein gestörtes Zellwachstum auszeichnen. Diese Tiere wurden mit Mäusen mit aktiver Telomerase und einer normalen Telomerenlänge gekreuzt und deren Nachkommen untersucht. Nachkommen mit aktiver Telomerase zeigten eine normale Telomerenlänge, es gab zudem keine Hinweise auf eine Instabilität der Chromosomen und kein vorzeitiges Altern, wie bei Mäusen mit einem Mangel an Telomerase (Samper et al. 2001).

Auch in einer von Jaskelioff et al. (2011) durchgeführten Studie jüngeren Datums an Telomerase-defizienten ausgewachsenen Mäusen, konnten durch die Reaktivierung von Telomerase die Telomere verlängert, DNA-Schäden vermindert und darüber hinaus die altersbedingte Gewebedegeneration in Organen wie Hoden, Milz, Darm sowie die Neurodegeneration umgekehrt werden. Die beschädigten Organe konnten repariert und die Zeichen des Alterns rückgängig gemacht werden. Diese Studien weckten bei den Forschenden die Hoffnung, dass diese Art der Geweberegeneration auch bei Menschen möglich sein und das Auftreten altersassoziierter Erkrankungen verhindert könnte (Jaskelioff et al. 2011).

Einige neuere Studien konzentrierten sich zudem auf die Effekte der gentherapeutischen Telomeraseaktivierung auf kardiovaskuläre Erkrankungen. In Untersuchungen mit Zellkulturen und bei Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass die Telomerenverkürzung eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Arteriosklerose im Alter spielt (Jäger und Walter 2016; Nazari-Shafti und Cooke 2015). Des Weiteren wurde ein Zusammenhang zwischen kurzen Telomeren und einem erhöhten Risiko für die KHK beschrieben (Haycock et al. 2014). Es wurde daher angenommen, dass die Aktivierung der Telomerase diesen altersbedingten Prozessen entgegenwirken kann (Jäger 2016). Die Bedeutung der Telomerenfunktion für ein gesundes kardiovaskuläres System wurde zudem an Erkrankungen besonders deutlich, die zu einem vorzeitigen Altern und einer beschleunigten Telomerenverkürzung führen. So geht das Hutchinson-Gilford-Syndrom, eine seltene genetische Erkrankung, die auf einem Gendefekt beruht und zu einer vorzeitigen Alterung bereits in früher Kindheit führt, mit einer schweren und sehr früh auftretenden Arteriosklerose einher, sodass die Betroffenen früh an der KHK versterben (Nazari-Shafti und Cooke 2015).

Bei der Erforschung neuer Behandlungsmöglichkeiten der KHK ging das Team um Bär (2014) der Frage nach, ob die Telomerase-Aktivierung schwere Komplikationen wie Herz-

versagen nach einem abgelaufenen Herzinfarkt verhindern könne. Die Telomerase-Aktivierung erfolgte in ihrer Studie ebenfalls gentherapeutisch über virale Vektoren bei erwachsenen Mäusen, bei denen zuvor ein Herzinfarkt induziert worden war. Die gentherapeutische Aktivierung der TERT-Untereinheit bei diesen Mäusen führte zu Verbesserungen der Funktion und Morphologie des Herzens, des Weiteren zeigte sich eine signifikante Reduktion der Mortalität durch Herzversagen nach einem Infarkt (Bär et al. 2014). Die Herzfunktion blieb nach dieser Behandlung signifikant besser erhalten als bei Mäusen, die mit „leeren Vektoren“ behandelt worden waren, die diese genetische Information nicht trugen. Zudem zeigten die mit TERT-Vektoren behandelten Herzen längere Telomere und eine geringere Anzahl an Zellen mit kurzen Telomeren (Bär et al. 2014). Neun bis zehn Wochen nach der Behandlung durchgeführte Untersuchungen ergaben keine unerwünschten Effekte der Behandlung auf das Herz wie ungünstige Strukturänderungen oder Hypertrophie. In gealterten menschlichen Endothelzellen, in denen über virale Vektoren eine Telomerase-Überexpression ausgelöst worden war, konnten altersbedingte Veränderungen ebenfalls wieder rückgängig gemacht werden. Durch die Telomerase-Überexpression konnten Faktoren, die zur Entstehung von Arteriosklerose in den Endothelzellen und deren Fortschreiten wesentlich beitragen, reduziert und die Teilungskapazität der Zellen erhöht werden (Nazari-Shafti und Cooke 2015). Die Aktivierung der Telomerase könnte somit das Fortschreiten der Arteriosklerose reduzieren und sich verjüngend auf das Herzkreislaufsystem auswirken. Das Verhindern von Prozessen, die zur Alterung der Gefäße führen, könnte dem Auftreten und Fortschreiten von Herzkreislaufkrankungen entgegenwirken, der weltweit häufigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität (Nazar-Shafti und Cooke 2015).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in Studien ein gentherapeutischer Ansatz der Telomerase-Aktivierung zu Anti-Aging-Zwecken verfolgt wurde, bei dem genetisches Material über einen Gentransfer direkt in die Zellen der Individuen integriert wurde, um die Telomerase zu aktivieren. Interventionsstudien zu den möglichen Anti-Aging-Wirkungen dieses gentherapeutischen Ansatzes wurden an Tieren durchgeführt. Studien mit Mäusen lieferten dabei einige vielversprechende Ergebnisse. Es konnten Wirkungen der Telomerase-Aktivierung auf einige altersassoziierte Veränderungen im Organismus der Tiere beobachtet werden. Es zeigten sich günstige Effekte auf die Knochendichte, das Unterhautfettgewebe, den Glukosestoffwechsel, das Herzkreislaufsystem sowie auf die Gedächtnisleistung der Tiere. Darüber hinaus wiesen die gentherapeutisch behandelten Tiere nicht nur einen verminderten Anteil an kurzen Telomeren, sondern ebenso längere Telomere und eine signifikante Verlängerung ihrer Lebenszeit auf. Obwohl diese Ergebnisse hinsichtlich der verfolgten Anti-Aging-Ziele sehr vielversprechend klingen, besteht eine große Unsicherheit in Bezug auf mögliche Wirkungen im menschlichen Organismus, da keine klinischen Studien vorliegen.

### 3.3 Risiken von Anwendungsmöglichkeiten der Hormontherapie und der Telomerenforschung für Eingriffe in Alternsvorgänge

Während es in den Kapiteln 3.1 und 3.2 um Möglichkeiten zur Einflussnahme auf das Altern im Kontext von Hormontherapie und Telomerenforschung ging, sollen in diesem Kapitel die mit beiden Anwendungsmöglichkeiten einhergehenden Risiken dargestellt werden. Wie bereits erwähnt, kann jede medizinische Intervention und neue Technologie Risiken beinhalten. Für die Abwägung und Bewertung einer Technologie ist daher nicht nur ihr Nutzen von Bedeutung, sondern ebenso die Frage, inwiefern ihre Anwendung einen Schaden bewirken kann. Medizinische Verfahren werfen häufig ethische Fragen auf. Eingriffe ins Altern wirken sich zudem nicht nur auf das Individuum, sondern ebenso auf die Gesellschaft aus, daher werden im Folgenden individuelle und gesellschaftliche Risiken differenziert.

Bei der ethischen Auseinandersetzung mit der Anti-Aging-Medizin und ihren Zielen werden in der Literatur unterschiedliche normative Bezugspunkte zugrunde gelegt. Beispielsweise unterscheidet Spindler (2014) in der ethischen Debatte über Anti-Aging zwischen Argumenten, die sich auf die Natur des Menschen und Ziele der Medizin beziehen, und solchen, die die Fürsorge für gesundes Leben, Leidensvermeidung und Gerechtigkeit umfassen. Dabei wird in der ethischen Debatte über Anti-Aging häufig Bezug auf die klassischen Prinzipien der Medizinethik nach Beauchamp und Childress genommen, wobei die Prinzipien der Fürsorge und des Nichtschadens oft im Mittelpunkt der Argumentation stehen (Spindler 2014). Zusammen mit dem Prinzip der Autonomie und der Gerechtigkeit sollen sie eine Grundlage für den Umgang mit ethischen Problemen im medizinischen Bereich bilden (Marckmann 2000).

Da es sich bei Verfahren zur Beeinflussung von Alternsprozessen hauptsächlich um medizinische Interventionen und Produkte handelt und diese den Anwendenden häufig von Mediziner\*innen angeboten oder verschrieben werden (z. B. Hormonpräparate), sind diese medizinethischen Prinzipien hier relevant. Insbesondere wenn es darum geht, ein Verfahren anhand seiner Chancen und Risiken ethisch zu bewerten, sollte erörtert werden, ob dieses Verfahren den Anwendenden nützt, ihre Gesundheit und deren Wohlergehen fördert oder unnötigen Schaden zufügt. Jede Bewertung setzt dabei einen Bewertungsmaßstab voraus. Die vier medizinethischen Prinzipien bieten vier im Bereich von Medizin und Gesundheitsversorgung weithin anerkannte Bewertungsmaßstäbe, nach denen sich mögliche ethisch relevante Schäden durch Anti-Aging differenzieren und systematisieren lassen. Daher wurden sie in diesem Kapitel als normativer Bezugspunkt gewählt.

Orientiert an den Argumenten aus der allgemeinen ethischen Debatte über Anti-Aging und den medizinethischen Prinzipien werden zunächst Risiken thematisiert, die sich aus den beiden Anti-Aging-Bereichen für die Autonomie ergeben können. Anschließend werden Risiken in den Blick genommen, die das Wohlergehen der Anwendenden von Anti-Aging-Verfahren bedrohen. Argumente der Gerechtigkeit sind insbesondere für die gesellschaftlichen



Risiken der Anti-Aging-Interventionen von Bedeutung. Risiken, die das Prinzip der Gerechtigkeit gefährden, werden daher im Abschnitt über die gesellschaftlichen Risiken dargestellt. Darüber hinaus werden Risiken thematisiert, die sich aus einer Medikalisierung und Pathologisierung des Alterns für die Anwendenden am Beispiel der Verfahren aus den Bereichen der Hormontherapie und Telomerenforschung ergeben können.

Obwohl in der ethischen Debatte bislang überwiegend allgemein die Idee der Anti-Aging-Medizin und deren Ziele im Vordergrund standen, können ebenso die Verfahren und Methoden, mit denen diese Ziele verfolgt werden sollen, ethisch problematisch sein. Ausgehend von dieser allgemeinen Debatte um die Anti-Aging-Medizin und deren Ziele sollen daher die bereits erwähnten normativen Bezugspunkte und Argumente, die auch in der allgemeinen Diskussion um Anti-Aging verwendet wurden, hier auf konkrete Beispiele aus den beiden Forschungsbereichen der Hormontherapie und Telomerenforschung angewendet werden.

Bei der Bearbeitung dieser Thematik fiel auf, dass die unterschiedlichen Anti-Aging-Interventionen aus beiden Forschungsbereichen jeweils ähnliche ethische Aspekte berühren und Risiken beinhalten können. Es lassen sich daher verschiedene Gruppen von Risiken und Risikoarten aufzeigen, die sich jeweils auf Beispiele aus beiden Forschungsgebieten anwenden lassen. Daher wird bei den Risiken nicht wie bisher streng nach Forschungsgebiet und Art der Anti-Aging-Anwendung unterschieden, sondern nach den jeweiligen Risikoarten.

### **3.3.1 Risiken für die Autonomie am Beispiel der Hormontherapie und Telomerenforschung**

Entsprechend dem medizinethischen Prinzip der Autonomie hat jede Person das Recht, eine eigene Meinung zu haben, eigene Entscheidungen zu treffen und nach eigenen Wertvorstellungen zu handeln. Das beinhaltet die Forderung der informierten Einwilligung (*informed consent*), nach der jeglicher diagnostische und therapeutische Eingriff durch die ausdrückliche Zustimmung der von der Maßnahme betroffenen Person legitimiert werden muss (Marckmann 2000). Eine informierte Einwilligung kann jedoch nur vorliegen, wenn die betroffene Person über einen Eingriff hinreichend aufgeklärt wurde und die Aufklärung verstanden hat, so dass sie freiwillig entscheiden und ihr Einverständnis geben kann, vorausgesetzt, dass sie überhaupt einwilligungsfähig ist (Marckmann 2000). Das Treffen autonomer Entscheidungen setzt daher das Vorliegen von Informationen insbesondere über Chancen und Risiken voraus, die im Kontext von Anti-Aging jedoch häufig nicht vorliegen, vorenthalten oder verzerrt werden. So ist auch bei der Verwendung von Hormonpräparaten als sogenannte Anti-Aging-Mittel zu bezweifeln, dass die Anwendenden über mögliche Risiken und Nebenwirkungen ausreichend aufgeklärt und informiert werden. Insbesondere bei den Produkten, die in den USA als Nahrungsergänzungsmittel frei verkäuflich sind wie beispielsweise das DHEA, gibt es häufig keinen Beipackzettel und keine ausreichenden Hinweise auf mögliche Risiken auf der Verpackung (Binder 2008).

Auch bei dem Nahrungsergänzungsmittel TA-65 werden auf der Internetseite, auf der das Unternehmen TA-Sciences für das Produkt wirbt und Interessierte über Telomere und die Telomerase-Aktivierung informiert, keine genauen Angaben zu Risiken oder Nebenwirkungen gemacht. Das häufig im Zusammenhang mit einer Telomerase-Aktivierung geäußerte Risiko der Krebsentstehung oder die Rolle der Telomerase-Aktivierung bei Tumorerkrankungen wird gar nicht thematisiert. Es werden ausschließlich die positiven Wirkungen einer Aktivierung der Telomerase auf die Telomerenverkürzung genannt (T.A. Sciences 2015b; 2015c; 2015d). Bei dieser einseitigen Darstellung muss angenommen werden, dass hier das kommerzielle Interesse des Unternehmens im Vordergrund steht und nicht die Aufklärung und Information der Konsumierenden.

Das Problem liegt jedoch nicht nur in einer unzureichenden Aufklärung der Anwendenden über bereits bekannte Risiken der Anti-Aging-Anwendungen. Es besteht ebenfalls darin, dass die Unsicherheit über mögliche Risiken gerade in diesen Bereichen besonders groß ist, da keine oder nur unzureichende klinische Studien und insbesondere keine ausreichenden Langzeitstudien zu den Risiken der angebotenen Interventionen zur Beeinflussung von Alterungsprozessen vorhanden sind. Die Voraussetzung, dass ausreichende Informationen für eine autonome Entscheidung vorliegen, ist damit nicht erfüllt.

Im Kontext der Anti-Aging-Medizin wurde zudem kritisiert, dass immer mehr Lebensbereiche, in diesem Fall die Lebensphase des Alters, der medizinischen Kontrolle unterliegen, was zu einer Gefährdung der individuellen Freiheit und Selbstverwirklichung führe (Ehni 2014). So werden natürliche Vorgänge wie die Menopause bei Frauen als etwas angesehen, das medizinisch behandelt werden sollte. Die Gefahr wird darin gesehen, dass im Zuge dieser Medikalisation der Wechseljahre die medizinische Industrie sowie die Gesellschaft einen zunehmenden Einfluss darauf nimmt, wie Frauen mit den Wechseljahren umgehen sollen. Dies führe laut Rippe (2008) zu einer Einschränkung der Freiheit der Frauen, über ihren Körper und den Umgang mit den Wechseljahren selbst zu bestimmen. Die Annahme, die Menopause sei Grund für eine medizinische Behandlung und Ursprung gesundheitlicher Risiken, kann dazu führen, dass Frauen sich genötigt fühlen riskante Therapien anzuwenden. Es entsteht ein zunehmender sozialer Druck zur Inanspruchnahme medizinischer Angebote. Dabei kommt es zu einer Gefährdung der Autonomie. Daher ist es von Bedeutung, dass die Individuen sich in ihrer Entscheidung nicht nur von der Industrie beeinflussen lassen, die ihre Produkte unbedingt verkaufen will. Auch hier müssen die Anwendenden ausreichende Informationen über die Risiken und Chancen der Produkte erhalten, um nach Abwägen dieser eine Entscheidung fällen zu können.

Im Zusammenhang mit der Anti-Aging-Medizin und Autonomie wurde zudem argumentiert, dass nach dem Prinzip der Autonomie Individuen durchaus das Recht haben sollten, Interventionen zur Verlangsamung des Alterungsprozesses in Anspruch zu nehmen, wenn sie dies wünschen (Mackey 2003; Spindler 2014). So könnten laut Mackey (2003) Bestrebun-

gen, die Allgemeinheit vor einer Irreführung durch die Industrie zu schützen, die die Konsumierenden zum Kauf unwirksamer Produkte verleite, als medizinischer Paternalismus angesehen werden und die Autonomie der Anwendenden gefährden. Mackey (2003) distanziert sich jedoch von einer solchen extrem liberalen Pro-Anti-Aging-Ansicht, nach der jeder die Freiheit haben sollte, alle angebotenen Anti-Aging-Produkte nach eigenem Ermessen anzuwenden, ungeachtet der damit verbundenen unerwünschten Wirkungen. Seiner Ansicht nach sind die wirkungslosen Anti-Aging-Interventionen strikt von den potentiell schädlichen Interventionen zu trennen und bei gesundheitsgefährdenden Produkten sollten Institutionen wie die FDA durchaus regulierend eingreifen können (Mackey 2003). Er plädiert daher für eine eingeschränkte Autonomie, bei der es Personen erlaubt sein sollte, Anti-Aging-Produkte frei zu erwerben, auch wenn diese sich als nutzlos erweisen, solange sie den Anwendenden erwiesenermaßen nicht schaden (Mackey 2003). Doch auch im Zusammenhang mit diesen harmlosen Anti-Aging-Produkten wird das Risiko gesehen, dass sie bei der Kundschaft falsche Hoffnungen und Erwartungen hinsichtlich einer positiven Anti-Aging-Wirkung wecken, auch wenn diese Produkte keinen physischen Schaden verursachen (Mackey 2003). Auch hier sind Informationen und Aufklärung entscheidende Voraussetzungen dafür, dass die Anwendenden eine autonome Entscheidung treffen können. Bezogen auf das Beispiel der Hormontherapie und Telomerase-Aktivatoren kann man jedoch nicht von harmlosen Produkten ausgehen wie im folgenden Kapitel dargestellt wird.

Zweck sogenannter Telomer-Tests ist es, Anwendende bei einem negativen Ergebnis dazu anzuregen, ihre Lebensgewohnheiten zu ändern. Sie können damit deren Bereitschaft stärken, selbstbestimmt und eigenverantwortlich ihre Gesundheit zu fördern und so der von Anti-Aging-Befürwortern geäußerten Forderung nach einer autonomen Selbstgestaltung des eigenen Lebens entsprechen (Eichinger und Bozzaro 2011). An diesem Beispiel der Telomer-Tests wird der von Eichinger (2011) beschriebene Gestaltwandel der Medizin deutlich, der sich bei der Anti-Aging-Medizin in Bezug auf das Rollenverständnis von Ärzt\*innen und Patient\*innen vollzieht. So stellen Anti-Aging-Mediziner\*innen wie auch bei diesem Beispiel ihr Wissen und Können in den Dienst der eigenverantwortlichen und gesundheitsbewussten Individuen, die ihr gesundheitliches Geschick selbst in die Hand nehmen und entscheiden, wie sie leben und altern wollen. Autonomie und Entscheidungsfreiheit der Anwendenden nehmen hierbei einen hohen Stellenwert ein (Eichinger 2011; 2013). Laut Eichinger gehen die Erweiterung und Stärkung individueller Rechte und Freiheiten jedoch immer auch mit einer Zunahme an Verantwortung einher, wodurch wiederum der Druck für die Individuen steigen könnte, dieser Verantwortung gerecht zu werden. Es wird hier daher das Risiko gesehen, dass diese Stärkung der Eigenverantwortung mit einer Reihe neuer Belastungen für das Individuum einhergehen kann (Eichinger 2011). Neben den möglichen finanziellen Belastungen durch die kostspieligen Telomer-Tests wird hier laut Eichinger von den Individuen eine erhöhte Bereitschaft verlangt, Zeit und Energie für eine ständige Selbstkontrolle aufzu-

wenden, was bei einer vollständigen Übernahme der Verantwortung für ein gesundes optimiertes Altern durch eigenverantwortliche Individuen möglicherweise zu einer Überforderung dieser Personen führen könnte (Eichinger 2011).

### **3.3.2 Risiken für das Wohlergehen der Anwender\*innen am Beispiel der Hormontherapie und Telomerenforschung**

Entsprechend den Prinzipien des Wohlergehens und der Schadensvermeidung ist die Frage nach der Sicherheit für Anwendende von Anti-Aging-Produkten von entscheidender Bedeutung. Im Folgenden werden daher Risiken dargestellt, die Anwendungen aus beiden Forschungsgebieten für das Wohl der Anwender\*innen mit sich bringen können. Eine große Rolle spielen dabei die medizinischen Risiken, die sich aus der Anwendung von Produkten und Verfahren aus beiden Forschungsgebieten ergeben können. Da die einzelnen Produkte und Verfahren gravierende gesundheitliche Risiken und unerwünschte Wirkungen mit sich bringen können, gefährden sie das Wohl der Anwendenden und können damit das Fürsorge- und Nichtschadensprinzip verletzen.

Dabei werden bei den medizinischen Risiken der Hormontherapie zum einen Nebenwirkungen, die in Studien aufgetreten sind, und zum anderen Risiken, die anhand von Studien- und Forschungsergebnissen geäußert oder befürchtet worden sind, dargestellt. Der Forschungsstand bildet somit auch für die Ermittlung der Risiken der beschriebenen Anwendungen die Grundlage. Für eine bessere Übersicht werden die verschiedenen Hormone und deren medizinische Risiken wie auch in Kapitel vier jeweils getrennt voneinander aufgeführt.

Da bei der Diskussion um die Anwendung der Telomerenbiologie und Telomerase für Anti-Aging-Zwecke häufig das Risiko der Krebsentstehung in den Mittelpunkt gestellt wird, soll dieses Risiko auch hier im Vordergrund stehen. Zudem werden hier Risiken thematisiert, die sich aus der Aktivierung der Telomerase ergeben können, wobei die orale Einnahme von Aktivatoren von dem gentherapeutischen Verfahren der Telomerase-Aktivierung unterschieden wird. Des Weiteren werden Risiken thematisiert, die mit langen Telomeren assoziiert worden sind und sich daher aus einer Telomerenverlängerung ergeben können.

#### **3.3.2.1 Medizinische Risiken einer Behandlung mit weiblichen Steroidhormonen**

Am Beispiel der Östrogentherapie und der langen Geschichte ihrer Anwendung lässt sich aufzeigen, dass eine Behandlung mit Hormonpräparaten gravierende gesundheitliche Risiken bergen kann. Die häufig geäußerte Kritik an der kurzen Dauer vieler Studien zu den Wirkungen einer Hormontherapie und daraus folgende Befürchtungen über ungeahnte, nicht abschätzbare Risiken einer langfristigen Hormonbehandlung (Liu et al. 2007) erwiesen sich hier als durchaus berechtigt. Während der langen Geschichte der Anwendung von Östrogenpräparaten traten gravierende Risiken und unerwünschte Wirkungen zutage, jedoch teilweise erst Jahrzehnte nach der Zulassung der Präparate für die Behandlung von klimakterischen

Beschwerden. Das Auftreten dieser Risiken beeinflusste dabei sowohl auf professioneller als auch auf individueller Ebene den Umgang mit der Hormontherapie (Samaras et al. 2014).

Bereits 1975 wurden Studien veröffentlicht, die ein erhöhtes Risiko für Gebärmutterkrebs und Brustkrebs nach Behandlung mit Östrogenpräparaten verzeichneten. Ungeachtet dessen erfreute sich die Hormontherapie in den 1980er und 1990er Jahren erneut zunehmender Beliebtheit, da man annahm, die Behandlung mit Östrogenen in Kombination mit Gestagenen würde das Risiko für Gebärmutterkrebs senken. Zudem wurden günstige Effekte der Hormontherapie bei der Vorbeugung von Osteoporose beobachtet. Des Weiteren beschrieben Studien, dass die Einnahme von Östrogenen in den Wechseljahren das Risiko für die KHK senken würde (Watkins 2007). Dies änderte sich jedoch, als 2002 Ergebnisse der groß angelegten *Women`s-Health-Initiative*-Studie (WHI) veröffentlicht wurden. Ein Teilabschnitt dieser Studie musste nach einem Zeitraum von ca. 5,2 Jahren abgebrochen werden, da die gesundheitlichen Risiken die günstigen Effekte überwogen (Rossouw et al. 2002). Hier sowie bei einer Vielzahl weiterer Studien, Reviews und Metaanalysen wurde ein erhöhtes Risiko für das Auftreten bestimmter Krebserkrankungen, insbesondere Brustkrebs, sowohl unter Kombinationstherapie mit Gestagenen als auch unter alleiniger Östrogentherapie beschrieben (Rossouw et al. 2002; Ortmann et al. 2011; Eberhardt et al. 2007). Das Risiko stieg dabei mit der Dauer der Behandlung an.

In ihrem HTA-Bericht zur hormonellen Therapie von „Beschwerden im Klimakterium und zur Primärprävention von Erkrankungen in der Postmenopause“ fand das Team um Eberhardt (2007) anhand der ausgewerteten Studien bei postmenopausalen Frauen unter Hormontherapie ein um 24% höheres Risiko für Brustkrebs. Die Behandlung mit Hormonpräparaten nach erfolgreichem Brustkrebs führte zudem zu einem erhöhten Risiko für ein Tumorrezidiv (Holmberg et al. 2008). Ebenso wurde ein erhöhtes Risiko für das Auftreten weiterer gynäkologischer Tumore wie das Endometriumkarzinom oder das Ovarialkarzinom unter der Therapie beschrieben (Eberhardt et al. 2007; Ortmann et al. 2011). Daneben wurde ein erhöhtes Risiko für Erkrankungen wie KHK und Schlaganfall unter Behandlung mit weiblichen Sexualhormonen beobachtet (Manson et al. 2003; Rossouw et al. 2002). Zudem wurde ein erhöhtes Risiko für das Erleiden von Thrombosen und Embolien unter Hormonbehandlung beschrieben (Windler et al. 2010). Insbesondere im ersten Jahr der Behandlung war das Risiko für thrombembolische Ereignisse bis auf das Vierfache erhöht und bei Vorliegen bestimmter Risikofaktoren sogar noch höher. Zu diesen Risikofaktoren zählen ein höheres Lebensalter, Übergewicht und Fettleibigkeit sowie genetische Faktoren wie die Faktor-V-Leiden-Mutation, die auch ohne Hormontherapie zu einer erhöhten Thromboseneigung und unter zusätzlicher Hormontherapie sogar zu einer Verdopplung des Risikos für thrombembolische Ereignisse führt (Windler et al. 2010).

Insbesondere die Ergebnisse der WHI-Studie wirkten sich gravierend auf die Verschreibungshäufigkeit der Hormonpräparate für Frauen in den Wechseljahren aus. Während die Zahl der Verschreibungen von Östrogenpräparaten in den USA zunächst von 58 Millionen

im Jahr 1995 bis auf 99 Millionen im Jahr 1999 anstieg, fielen sie 2002 innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Studienergebnisse um 33% bis 66% (Hersh et al. 2004). Neben der WHI-Studie sowie der bereits in Kapitel vier genannten HERS-Studie, die schwerwiegende Risiken einer Hormonbehandlung mit Östrogenen und Östrogen-Progesteron-Kombipräparaten aufzeigten, waren insbesondere auch die Resultate aus der *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS) und der *Million Women Study* (MWS), die 2003 veröffentlicht worden waren, ausschlaggebend für die Neubeurteilung der Risiken und Nutzen einer Behandlung mit weiblichen Sexualhormonen in den Wechseljahren (Eberhardt et al. 2007). Diese Neubewertung führte zu Änderungen der Zulassung sowie der medizinischen Leitlinien zur Östrogentherapie. Es wurde empfohlen, die Behandlung mit einer möglichst niedrigen Dosierung und über eine kurze Zeit durchzuführen (Samaras et al. 2014). Vom Bundesinstitut für Arzneimittel (BfArM) wurde 2003 die Behandlung von Wechseljahresbeschwerden mit Hormonpräparaten auf ausgeprägte, schwere Formen begrenzt und die Hormontherapie zur Vorbeugung von Erkrankungen in den Wechseljahren deutlich eingeschränkt (Eberhardt et al. 2007).

Viele Frauen griffen seit der Veröffentlichung dieser schwerwiegenden Risiken einer Hormontherapie auf alternative Behandlungsmöglichkeiten von klimakterischen Beschwerden zurück wie das sogenannte bioidentische Östradiol und Progesteron – Präparate, die biochemisch so verändert werden, dass sie in ihrer molekularen Struktur denen, die im Körper vorkommen, gleichen sollen, dabei jedoch aus Pflanzen gewonnen werden. Diese bioidentischen Präparate wurden als natürliche und sichere Alternativen zu den klassischen Östrogenpräparaten beworben (Cirigliano 2007).

### **3.3.2.2 Medizinische Risiken einer Behandlung mit männlichen Steroidhormonen**

Die sowohl in klinischen Studien als auch in der klinischen Anwendung am häufigsten beobachtete unerwünschte Wirkung einer Behandlung mit Testosteronpräparaten ist die Polyglobulie oder Erythrozytose (Corona et al. 2015), eine Erhöhung der Anzahl an roten Blutkörperchen (Erythrozyten) im Blut über den physiologischen Normwert hinaus (Matzdorff und Fritze 2009). Sie geht mit einer Erhöhung des Hämatokrits im Blutbild einher. Zugleich steigt die Blutviskosität an, so dass das Blut in den Blutgefäßen langsamer zirkuliert. Dies wiederum kann zu einem erhöhten Thrombose- und Embolierisiko sowie zu Durchblutungsstörungen des zentralen Nervensystems (ZNS) und des Herzens führen. Durchblutungsstörungen des ZNS können sich durch Beschwerden wie Kopfschmerzen, Schwindel, Ohrensausen oder Sehstörungen äußern. Durchblutungsstörungen an den Herzkranzgefäßen können Angina-Pectoris-Beschwerden auslösen. Weitere mögliche klinische Symptome einer Polyglobulie sind Bluthochdruck und Luftnot bei Belastung (Matzdorff und Fritze 2009). In Studien war bei den mit Testosteron behandelten Personen die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Polyglobulie um bis zu drei- bis vierfach höher als in der Placebogruppe (Calof et al. 2005). Einige Berichte beschrieben zudem ein erhöhtes Risiko für Herzinfarkt oder Schlaganfall im Zusammenhang mit einer Testosteroninduzierten Polyglobulie und bei

einer hochdosierten Testosterontherapie, so dass regelmäßige Kontrollen des Hämatokritwertes unter Hormonbehandlung unerlässlich sind, um die beschriebenen Nebenwirkungen zu verhindern (Corona et al. 2015). Entsprechend empfehlen Leitlinien bei einem Anstieg des Hämatokrits auf über 54% ein Beenden einer Behandlung mit Testosteronpräparaten bis zu einer Normalisierung der Blutwerte (Buvat et al. 2013; Bhasin et al. 2010).

Die Frage, ob eine Behandlung mit Testosteron das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und akute Ereignisse wie Herzinfarkt oder Schlaganfall erhöhe, ist kontrovers diskutiert worden. Die langfristige kardiovaskuläre Sicherheit einer Testosteronbehandlung ist aufgrund uneinheitlicher Ergebnisse aus retrospektiven Studien und nicht ausreichend vorhandener eindeutiger prospektiver, randomisierter Studien ungewiss (Hans et al. 2015). Eine überwiegende Zahl an Studien, in denen die Wirkungen einer Testosterontherapie untersucht wurden, zeigten günstige Effekte hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit und keinen Anstieg für unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse unter Hormonbehandlung (Hackett 2016; Hans et al. 2015). Es gab jedoch auch hierzu widersprüchliche Resultate. So wurde die TOM-Studie, in der die Effekte einer Testosterontherapie auf die Leistungsfähigkeit älterer Männer mit eingeschränkter Mobilität und niedrigen Testosteronkonzentrationen im Blut untersucht werden sollten, im Dezember 2009 vorzeitig abgebrochen (Basaria et al. 2010). Grund war eine deutlich erhöhte Rate an unerwünschten Wirkungen wie dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse unter Hormonbehandlung. Darunter waren Ereignisse wie Herzinfarkt, Akutes Koronarsyndrom und Brustschmerzen, Herzrhythmusstörungen, Synkopen, Schlaganfall, periphere Ödeme und Bluthochdruck (Basaria et al. 2010). Die Männer mit der höchsten Testosteronkonzentration hatten das höchste Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Die Autor\*innen schrieben jedoch, dass diese Ergebnisse mit Vorsicht betrachtet werden müssen, da diese Unterschiede auch zufällig aufgetreten sein könnten, zumal es sich um eine Gruppe mit ausschließlich älteren Personen und eingeschränkter Mobilität handele, die überdies eine Reihe chronischer Begleiterkrankungen aufwies. Frühere Studien hätten zudem gezeigt, dass ältere Personen mit Einschränkungen der Mobilität eher zu kardiovaskulären Erkrankungen neigen (Basaria et al. 2010).

Es haben jedoch auch andere Forschergruppen in retrospektiven Studien ein erhöhtes Risiko einer Testosterontherapie bei Männern für kardiovaskuläre Erkrankungen beschrieben (Vigen et al. 2013; Hans et al. 2015). Des Weiteren wurde eine erhöhte Rate an Herzinfarkten bei Männern über 65 Jahren innerhalb von 90 Tagen nach erfolgter Erstverschreibung von Testosteron mit der Hormontherapie in Zusammenhang gebracht. Eine erhöhte Rate an Herzinfarkten nach Testosteronverschreibung wurde auch bei jüngeren Männern unter 65 Jahren beschrieben, wenn diese bereits in der Vorgeschichte eine Herzerkrankung hatten (Finkle et al. 2014). Hierbei wurde kritisiert, dass es keine Kontrollgruppe und keine Informationen über Testosteronkonzentrationen vor und nach der Verschreibung von Präparaten sowie über das Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren bei den behandelten Personen gab. Zudem sei eine dreimonatige Behandlungsdauer nicht ausreichend, um mögliche kardiovaskuläre Auswirkungen beurteilen zu können (Hans et al. 2015; Hackett 2016).

Die unterschiedlichen Ansichten zu der Frage, ob eine Testosterontherapie das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen begünstige, lassen sich ebenfalls anhand veröffentlichter Metaanalysen aufzeigen. Eine Analyse von 27 Studien, die eine Testosteronbehandlung von mindestens zwölf Wochen umfassten, zeigte auf, dass die Behandlung mit Testosteron das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse erhöhte (Xu et al. 2013). Im Gegensatz dazu kamen Corona et al. (2013; 2015) in ihren Metaanalysen zu dem Schluss, dass die bisherige Studienlage keine eindeutigen Nachweise für einen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und der Testosteron-Behandlung liefere. Männer mit Diabetes mellitus oder metabolischem Syndrom würden vielmehr von einer Testosterontherapie profitieren. Sie nannten jedoch als Voraussetzungen für eine Behandlung, dass ein Testosteronmangel (sogenannter Hypogonadismus) ordnungsgemäß diagnostiziert wurde und die Behandlung entsprechend den Leitlinien durchgeführt wird. Eine Fehldiagnose oder eine Überbehandlung mit Testosteron können hingegen mit erhöhten Risiken verbunden sein (Corona et al. 2015).

Trotz kontroverser Ansichten von Forschenden und geäußerter Kritik an den durchgeführten Studien hat die FDA im Januar 2014 als Reaktion auf die in mehreren Studien veröffentlichten kardiovaskulären Risiken verkündet, dass sie die Sicherheit der Testosteronbehandlung anhand der vorliegenden Daten neu beurteilen werde. Des Weiteren wurden medizinische Fachkräfte und Patient\*innen dazu aufgefordert, Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer Verschreibung von Testosteron auftraten, der FDA zu melden (FDA 2014). Im März 2015 veröffentlichte die FDA daraufhin eine neue Sicherheitsankündigung, die betonte, dass Testosteronpräparate nur für Männer zugelassen sind, die aus medizinischen Gründen niedrigere Testosteronkonzentrationen haben, nicht jedoch allein aus Altersgründen, da die Wirksamkeit und Sicherheit der Präparate für die Behandlung einer rein altersbedingt niedrigeren Testosteronkonzentration nicht erwiesen sind. Sie forderte zudem die herstellenden Unternehmen auf, die Kennzeichnung der Produkte dahingehend zu ändern, dass die zugelassenen Anwendungen eindeutig sind. Zudem sollten Hinweise auf ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall der Produktkennzeichnung hinzugefügt werden und Mediziner\*innen ihre Patient\*innen vor einer Verschreibung auf diese möglichen Risiken hinweisen. Die FDA forderte zudem die Unternehmen dazu auf, die möglicherweise bestehenden kardiovaskulären Risiken in weiteren Studien abzuklären (FDA 2015).

### **3.3.2.3 Medizinische Risiken einer Behandlung mit DHEA**

An unerwünschten Wirkungen einer Behandlung mit DHEA wurden in Studien bei Männern und Frauen das Auftreten von Akne, eine gesteigerte Talgproduktion der Talgdrüsen (Seborrhö) sowie Gelenkschwellungen beobachtet, insbesondere bei Frauen zudem auch eine dem männlichen Behaarungstyp entsprechende verstärkte Scham-, Gesichts- und Körperbehaarung, die als Hirsutismus bezeichnet wird (Traish et al. 2011; Samaras et al. 2014). Diese unerwünschten Wirkungen werden von mehreren Autor\*innen als milde Nebenwirkungen angesehen. Sie weisen zudem darauf hin, dass in zahlreichen Studien zur DHEA-Behandlung



keine gravierenden unerwünschten Wirkungen beschrieben wurden und die Mehrheit der Studien zufriedenstellende Ergebnisse hinsichtlich der Sicherheit der Behandlung aufwies (Traish et al. 2011; Samaras et al. 2014). Hier sollte man jedoch anmerken, dass die meisten Studien, in denen die Effekte einer Behandlung mit DHEA-Präparaten untersucht wurden, eine Dauer von lediglich mehreren Wochen oder Monaten hatten und keine Studie über einen längeren Zeitraum als zwei Jahre durchgeführt wurde (Samaras et al. 2014), so dass keine sicheren Aussagen über mögliche langfristige Wirkungen getroffen werden können (Samaras et al. 2014; Cappola et al. 2006).

An weiteren unerwünschten Wirkungen wurde zudem das Auftreten von Herzrhythmusstörungen, insbesondere tachykarde Arrhythmien, unter Behandlung mit höheren Konzentrationen an DHEA über 25 mg/Tag beobachtet, die sich in Herzrasen äußerten. Nach Absetzen waren diese unerwünschten Wirkungen wieder rückläufig (Sahelian und Borken 1998).

Entgegen der Annahme, dass sich höhere Hormonkonzentrationen günstig auf die Gesundheit und ein gesundes Altern auswirken, wurde in einigen Studien jedoch beobachtet, dass höhere DHEA-Konzentrationen im Blut mit einem erhöhten Risiko für Herzinfarkte bei postmenopausalen Frauen assoziiert waren (Page et al. 2008) und mit kognitiven Beeinträchtigungen einhergingen (Morrison et al. 2000). In der *Women`s-Health-and-Aging-Studie* zeigten zudem sowohl Frauen mit niedrigen als auch diejenigen mit hohen Konzentrationen an DHEA ein mehr als zweifach erhöhtes 5-Jahres-Sterblichkeitsrisiko. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass sowohl erniedrigte als auch erhöhte Mengen an DHEA im Körper negative Auswirkungen haben können, was sich in Bezug auf den Hormonhaushalt in der Medizin häufiger beobachten lässt. Sowohl ein Hormonmangel als auch ein Hormonüberschuss können zu krankhaften Zuständen führen wie z. B. bei der Schilddrüsenüber- und der Schilddrüsenunterfunktion (Cappola et al. 2006). Da in dieser Studie erhöhte DHEA-Spiegel sogar zu einer erhöhten Sterblichkeit führten, schlossen die Forschenden, dass die zusätzliche Einnahme von DHEA bei älteren Frauen mit bereits erhöhten DHEA-Konzentrationen im Körper nicht nur ohne Nutzen sei, sondern eher schaden könnte (Cappola et al. 2006). Hierbei wird deutlich, dass erhöhte Konzentrationen an DHEA nicht pauschal als günstig und gesundheitsfördernd angesehen werden können, da sie ungeahnte Risiken beinhalten können.

Wie bei den übrigen Hormonen ist auch in Verbindung mit DHEA das Risiko von bösartigen Tumorerkrankungen thematisiert worden. Besorgniserregend ist dabei insbesondere die Einnahme von DHEA als Nahrungsergänzungsmittel, da es sich hierbei um eine hormonelle Vorstufe handelt und es seine Wirkung zum Teil über die weitere Konversion in Testosteron und Östrogene entfaltet. Diese indirekte androgene bzw. östrogene Wirkung von DHEA birgt daher das Risiko, bei erhöhten Konzentrationen die Proliferation von Tumorzellen und damit das Tumorwachstum in der Prostata bzw. Brustdrüse anzuregen (Arnold 2009). Auswertungen von Studien ergaben, dass postmenopausale Frauen mit relativen hohen Konzentrationen an Sexualhormonen ein deutlich höheres Risiko aufwiesen, an Brustkrebs zu

erkranken (Key et al. 2002). Der Anstieg des Risikos war bei jedem der untersuchten Sexualhormone beobachtet worden, zu denen neben Östradiol, Östron, Androsteron und Testosteron ebenfalls das DHEA(S) gehörten (Key et al. 2002).

Die Frage, ob DHEA das Risiko für Brust- oder Prostatakrebs erhöhe oder eher reduziere, ist in der wissenschaftlichen Forschung kontrovers diskutiert worden. So wurden in Studien mit Nagetieren keine schädlichen oder tumorverdächtigen Wirkungen einer oralen Behandlung mit DHEA auf die Prostata beobachtet (Sah et al. 2013). Es wurde sogar beschrieben, dass DHEA in Tierversuchen eine krebsvorbeugende Wirkung zeigt (Arnold 2009) und die Krebsentstehung nicht nur in der Prostata, sondern auch in Leber, Lunge, Haut, Brustdrüse, Dickdarm und lymphatischem Gewebe verhindern oder hemmen kann (Samaras et al. 2014). Aufgrund von Unterschieden in der Physiologie und divergierenden Konzentrationen von DHEA bei Nagetieren gegenüber dem menschlichen Organismus ist jedoch ungeklärt, inwieweit sich die Ergebnisse aus solchen Tierversuchen auf den Menschen übertragen lassen (Arnold 2009). Befürchtungen, dass die Einnahme von DHEA Prostatakrebs verursachen oder dessen Entwicklung begünstigen könnte, sind nicht komplett unberechtigt, da sich in Studien gezeigt hat, dass die Verabreichung von DHEA nicht nur zu erhöhten DHEA-Konzentrationen, sondern ebenfalls zu einer Erhöhung der Testosteronspiegel im Organismus führt (Sah et al. 2013). In einigen Studien wurde eine Behandlung mit Testosteron mit einem erhöhten Risiko für Prostata-Krebs assoziiert (Sah et al. 2013; Samaras et al. 2014). Im Gegensatz dazu konnte in vielen anderen Studien kein solcher Zusammenhang hergestellt werden. Insbesondere bei Männern mit normal großer und funktionsfähiger Prostata führte die Behandlung mit Androgenen nicht zu einer gesteigerten Inzidenz von Prostatakrebs (Sah et al. 2013). Insgesamt gibt es jedoch nur wenige Informationen über die möglichen Nebenwirkungen einer Behandlung mit DHEA (Sah et al. 2013). Da insbesondere längerfristige Studien zur DHEA-Wirkung bei gesunden Personen fehlen, kann ein Risiko für die Entstehung von hormonabhängigen Tumoren nicht ausgeschlossen werden. Zu den absoluten Kontraindikationen für die Behandlung mit DHEA-Präparaten gehören daher der Verdacht auf eine bösartige Tumorerkrankung oder das Vorliegen einer solchen Erkrankung (Arlt und Allolio 2013).

#### **3.3.2.4 Medizinische Risiken einer GH-Behandlung**

Auch die Frage, ob sich eine Wachstumshormonbehandlung günstig auf die Langlebigkeit und den Alterungsprozess auswirkt und nicht eher das Altern und die damit einhergehenden Erscheinungen fördert, ist kontrovers diskutiert worden (Samaras et al. 2014). Eine Reihe von Studien, die den Zusammenhang zwischen GH-Konzentrationen und Langlebigkeit bzw. Sterblichkeit bei Tieren und Menschen untersuchten, zeigte, dass sowohl zu hohe als auch zu niedrige GH- und IGF-1-Konzentrationen im Körper mit einer erhöhten Sterblichkeit einhergehen können (Samaras et al. 2014). Insbesondere in Studien an Tiermodellen führten eher niedrige GH-Konzentrationen zu einer signifikanten Erhöhung sowohl der durchschnittlichen als auch der maximalen Lebensspanne (Giordano et al. 2008). Es ist daher

denkbar, dass altersassoziiert abnehmende Hormonkonzentrationen auch den Menschen vor bestimmten Erkrankungen schützen. Damit könnte die Anti-Aging-Behandlung mit Wachstumshormon auf falschen Annahmen beruhen und eher das Gegenteil des gewünschten Effekts auslösen (Berryman et al. 2008).

Klinische Studien mit älteren, generell gesunden Personen zeigten einige relativ häufige unerwünschte Wirkungen einer GH-Behandlung auf, darunter Flüssigkeitsretentionen mit Bildung von Ödemen, Karpaltunnelsyndrom, Arthralgien und Gynäkomastie, wobei die Ausprägung dieser Nebenwirkungen häufig dosisabhängig war (Liu et al. 2007; Rudman et al. 1990; Giordano et al. 2008). Des Weiteren wurde unter Behandlung häufiger eine beeinträchtigte Glukosetoleranz oder das Auftreten von Diabetes mellitus beschrieben (Liu et al. 2007). Darüber hinaus fanden sich nicht nur hinsichtlich der Wirkung des Hormons auf die Körperzusammensetzung, sondern auch bei dem Auftreten unerwünschter Wirkungen signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede. So traten bei Frauen häufiger Ödeme als Nebenwirkung auf. Das Team um Liu folgerte aus ihrer Analyse, dass Frauen und Männer jeweils unterschiedlich auf eine GH-Behandlung ansprechen (Liu et al 2007).

Auch wurden Bedenken bezüglich der langfristigen Auswirkungen von erhöhten GH- und IGF-1-Konzentrationen, die durch eine Hormonbehandlung zusätzlich angehoben werden, bei älteren Personen insbesondere hinsichtlich der Entstehung von malignen Tumoren der Prostata, der Brustdrüse oder des Darms geäußert. Es ist bekannt, dass sowohl das hGH als auch das IGF-1 eine mitogene (die Zellteilung fördernde) und antiapoptotische Wirkung auf normale sowie auch bereits veränderte Zellen haben (Chae et al. 2015; Wabitsch et al. 1996; Chan et al. 1998). Daher wurden Befürchtungen geäußert, eine GH-Behandlung könnte das individuelle Risiko für die Entstehung von Krebserkrankungen erhöhen sowie vor allem bei Patient\*innen mit erfolgreich behandelten Krebserkrankungen in der Vorgeschichte das Risiko für ein Rezidiv oder für die Entstehung sekundärer Tumore erhöhen (Chae et al. 2015; Banerjee und Clayton 2007). In Studien wurde eine positive Korrelation zwischen hohen Konzentrationen an Serum-IGF und einem erhöhten Risiko für Prostata- und Brustkrebs beschrieben (Chan et al. 1998; Renehan et al. 2004). Es wird befürchtet, dass insbesondere eine längerfristige Verabreichung von GH oder auch IGF-1 an ältere Personen zu einem erhöhten Risiko für Prostatakrebs führen könnte (Chan et al. 1998). Des Weiteren haben Studien ein leicht erhöhtes Risiko für maligne Neuerkrankungen und sekundäre Tumoren bei Personen aufgezeigt, die in ihrer Kindheit bereits eine Tumorerkrankung hatten und mit Wachstumshormon behandelt worden waren (Chae et al. 2015).

Bereits bei Patient\*innen mit einem krankhaften GH-Mangel wird befürchtet, dass eine GH-Behandlung, die die pathologisch gesenkten Konzentrationen wieder auf normale Werte anheben soll, das Risiko für Krebserkrankungen erhöht. Daher sollte eine GH-Behandlung zu Anti-Aging-Zwecken bei älteren gesunden Personen, die keine pathologischen, sondern lediglich altersassoziiert reduzierte GH-Konzentrationen aufweisen, erst recht besorgniserre-

gend sein. So wurde ebenfalls das Krankheitsbild der Akromegalie, das durch Überproduktion und einen Überschuss an Wachstumshormon gekennzeichnet ist, mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Tumoren wie dem kolorektalen Karzinom assoziiert (Jenkins 2004).

Zu dem Risiko der Krebsentstehung bei der nicht zugelassenen Verwendung von Wachstumshormon als Anti-Aging-Mittel gibt es bislang jedoch einen Mangel an veröffentlichten Berichten, trotz eines steigenden Absatzmarktes für diese „Off-Label-Produkte“ (Melmed et al. 2008). Auch Giordano (2008) schreibt in ihrem Artikel, dass bislang keine erhöhten Krebsraten im Zusammenhang mit der GH-Behandlung bei älteren Menschen berichtet worden sind. Dies könne jedoch daran liegen, dass es sich hauptsächlich um kurzfristige Studien handele oder dass die Behandlung älterer Personen zu einem späten Zeitpunkt in ihrem Lebenslauf erfolge, so dass sich mögliche Tumoren, die eine gewisse Zeit für die Entstehung benötigen, nicht mehr entwickeln (Giordano et al. 2008). 2008 wurde jedoch der Fallbericht eines 68 Jahre alten Mannes mit langjährigem Morbus Crohn veröffentlicht, bei dem ein aggressives, metastasierendes Kolonkarzinom diagnostiziert wurde und der fünf Monate später daran verstarb. Sieben Jahre zuvor hatte der Patient eine Hormontherapie mit wöchentlichen Testosteron-Injektionen und täglicher Verabreichung von DHEA und hGH zu Anti-Aging-Zwecken erhalten (Melmed et al. 2008). Untersuchungen des Dickdarmgewebes des Verstorbenen haben gezeigt, dass das Tumorgewebe im Vergleich zum gesunden Darmgewebe eine erhöhte Expression des IGF-1-Rezeptors aufwies. Die Forschenden gingen davon aus, dass die Ursache für die Entwicklung und Progression von Darmkrebs in den GH- und IGF-1-Wirkungen zu finden sei. Inwieweit die Verabreichung des Wachstumshormons zu Anti-Aging-Zwecken in diesem Fall die maligne Transformation des gesunden Darmgewebes zu Tumorgewebe beeinflusst oder möglicherweise das Wachstum einer bereits bestehenden Neoplasie beschleunigt hat, lässt sich anhand der vorliegenden Daten jedoch nicht sagen (Melmed et al. 2008). Dabei ist zu beachten, dass der Patient an der langjährigen, chronisch entzündlichen Darmerkrankung Morbus Crohn litt, die ohnehin schon mit einem erhöhten Risiko für das kolorektale Karzinom einhergeht (Bielecki und Stallmach 2012). An diesem Beispiel wird deutlich, dass die Notwendigkeit für weitere wissenschaftliche Untersuchungen einer möglicherweise krebsfördernden Wirkung der Hormontherapie mit Wachstumshormon besteht, insbesondere wenn sie für Interventionen zur Beeinflussung von Alterungsprozessen und damit außerhalb der zugelassenen Indikation verwendet wird (Melmed et al. 2008).

### **3.3.2.5 Medizinische Risiken der Telomerase-Aktivierung**

Im Hinblick auf die Verwendung der Telomeren- und Telomeraseforschung für Eingriffe in Alternsprozesse wird immer wieder das Risiko der Krebsentstehung thematisiert. Krebserkrankungen treten häufiger bei älteren Menschen auf und werden zu den altersassoziierten Erkrankungen gezählt. Für die Krebsentstehung sind Schäden an der DNA und bei der Zellteilung auftretende Defekte von Bedeutung, die zu Mutationen des Erbguts führen können

(Deutsches Krebsinformationszentrum 2021). Durch fehlerhafte Reparatur beschädigter DNA sowie den Verlust von DNA-schützenden Strukturen, zu denen die Telomere zählen, können genetische Veränderungen, sogenannte Chromosomenanomalien, verursacht werden, die an der Krebsentstehung beteiligt sind (Campisi und Yaswen 2009). Wie bereits erwähnt, schützen Telomere die DNA vor Defekten wie Chromosomenfusionen, die zu genetischer Instabilität und Krebs führen können (Campisi und Yaswen 2009; Bailey und Murnane 2006). Durch die fortschreitende Telomerenverkürzung kommt es mit der Zeit jedoch zu einem Verlust der Schutzfunktion und zu Funktionsstörungen der Telomere (Jacobs 2013). Funktionsgestörte kurze Telomere können eher genetische Instabilität und Krebsentstehung begünstigen (Shay und Wright 2011; Willeit et al. 2010; Rudolph et al. 2001). Diverse Studien geben Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen kurzen Telomeren und Krebserkrankungen (Wentzensen et al. 2011; Ma et al. 2011). Der Verlust der schützenden Telomerenfunktion kann bei sich teilenden Zellen durch die ausreichende Aktivierung des Enzyms Telomerase verhindert werden, da es die Telomere wieder verlängern kann (Bodnar et al. 1998). Die Bedeutung der Telomerase für die mögliche Beeinflussung des Alterns und die Verhinderung oder Verzögerung altersassoziierter Erkrankungen wurde bereits dargestellt. Die Telomerase wird jedoch ebenfalls mit einem erhöhten Risiko der Krebsentstehung in Verbindung gebracht.

Obwohl einerseits die mit jeder Zellteilung voranschreitende Telomerenverkürzung mit dem Alterungsprozess in Verbindung gebracht wird, so wird ihr andererseits auch ein tumorunterdrückender Effekt zugeschrieben (Jacobs 2013). Da Zellen durch die Telomerenverkürzung eine kritisch kurze Telomerenlänge erreichen und nicht mehr teilungsfähig sind, wird hiermit einem unbegrenzten Zellwachstum entgegengewirkt (Shay und Wright 2011). Tumorzellen können diesen Schutzmechanismus jedoch umgehen, da sie über Mechanismen wie die Aktivierung der Telomerase verfügen, mit denen sie die Länge ihrer Telomere aufrechterhalten und sich dadurch unbegrenzt teilen können (Shay und Wright 2011; Kim et al. 1994). In Messungen der Telomeraseaktivität in sich teilenden, unsterblichen Zellen wurde bei 94 Zellreihen, die aus Tumoren gewonnen worden waren, Telomeraseaktivität festgestellt. Insgesamt zeigten 90 von 101 untersuchten Proben von bösartigen Tumoren aktivierte Telomerase (Kim et al. 1994). Der Nachweis von Telomeraseaktivität bei Geweben zahlreicher Krebsarten und die Fähigkeit der Tumorzellen, sich unbegrenzt zu teilen und anhaltend zu wachsen, führten dazu, dass die Aktivierung der Telomerase mit einem erhöhten Risiko der Krebsentstehung in Zusammenhang gebracht wird. Durch ihre Fähigkeit, Telomere zu verlängern, bietet das Enzym den Zellen die Möglichkeit zu unbegrenztem Zellwachstum und Vermehrung.

Studien an transgenen Mäusen, die hohe Pegel der katalytischen Untereinheit der Telomerase TERT exprimieren, zeigten bei diesen Tieren eine erhöhte Telomeraseaktivität in verschiedenen Geweben wie z. B. in der Brustdrüse, zugleich war hier auch die Neigung zur Bildung spontaner bösartiger Tumoren der Brustdrüse (Artandi et al. 2002) sowie auch zur Bildung

von Hautkrebs (Gonzalez-Suarez et al. 2001) und spontanen Lymphomen erhöht (Canela et al. 2004).

Auch bei der Mehrheit der Tumore, die bei Menschen vorkommen, wird die Telomerase im Verlauf ihrer Entstehung aktiviert (Shay und Wright 2002). Dies erfolgt über die Hochregulation von TERT (Kim et al. 1994). Das Einbringen von Telomerase in menschliche Zellen unterschiedlicher Gewebe konnte zu einer Stabilisierung der Telomere führen, den Übergang der Zellen in das Stadium der Seneszenz verhindern und den Zellen unbegrenzte Teilungsfähigkeit ermöglichen (Artandi et al. 2002; Stewart und Weinberg 2002). Die Telomerase besitzt somit einerseits die Fähigkeit, die Zellen vor den unerwünschten Auswirkungen von Funktionsstörungen der Telomere zu schützen, die aus einer fortschreitenden Telomerenverkürzung resultieren. Andererseits kann das Enzym die maligne Transformation von normalen Zellen zu Krebszellen erleichtern (Hahn et al. 1999) und ist für die Aufrechterhaltung der Lebensfähigkeit von Krebszellen von Bedeutung (Zhang et al. 1999). Die Telomerase ist daher auch als „zweischneidiges Schwert“ bezeichnet worden (Campisi und Yaswen 2009).

Um das erhöhte Krebsrisiko zu umgehen und gleichzeitig den Anti-Aging-Effekt der Telomerase-Aktivierung zu erforschen, wurden in Studien sogenannte krebsresistente Mäuse verwendet. Diese genetisch veränderten Tiere haben eine erhöhte Zahl an Tumorsuppressorgenen, die zu einer erhöhten tumorunterdrückenden Wirkung bei ihnen führt (Tomás-Loba et al. 2008). Sie wiesen eine geringere Anfälligkeit für degenerative entzündliche Erkrankungen insbesondere der Haut und des Magen-Darm-Traktes auf, waren besser geschützt gegenüber schädigenden Substanzen und zeigten günstige Effekte auf Biomarker des Alterns (Tomás-Loba et al. 2008).

Auch die gentherapeutische Telomerase-Aktivierung bei älteren Mäusen zeigte in Studien keine erhöhte Inzidenz an Krebserkrankungen, was die Forschenden darauf zurückführten, dass die tumorbegünstigende Wirkung der Telomerase abgeschwächt sein könnte, wenn die Telomerase bei vorrangig älteren Tieren aktiviert wird (Bernardes de Jesus 2012). Eine kurzzeitige (über vier Wochen dauernde) Reaktivierung der Telomerase bei erwachsenen Telomerase-defizienten Mäusen gab ebenfalls keine Hinweise auf eine erhöhte Krebsneigung. Die Forschenden räumten jedoch an dieser Stelle ein, dass eine länger anhaltende Telomerase-Aktivierung die Krebsentstehung dennoch begünstigen könnte (Jaskelioff et al. 2011).

Die Firma *T.A. Sciences*, die den Telomerase-Aktivator TA-65 herstellt und als Nahrungsergänzungsmittel anbietet, beruft sich insbesondere auf die Studie von Bernardes de Jesus (2011) und bezeichnet ihre Produkte als effektiv und nachgewiesenermaßen sicher. Der Verkauf des Telomerase-Aktivators als Nahrungsergänzungsmittel und insbesondere dessen Vermarktung als natürliche Verbindung, die über die Aktivierung der Telomerase in der Lage sei, Telomere aufrechtzuerhalten oder wiederherzustellen und die durch das Altern oder Lebensstilfaktoren bedingte Telomerenverkürzung hinauszuzögern (T.A. Sciences 2015b), ist jedoch sowohl von Wissenschaftler\*innen als auch von der amerikanischen Verbraucherschutz-Koalition (*consumer protection coalition*) kritisiert worden. Sie zweifelten an der Sicherheit

und Wirksamkeit des Produktes und verwiesen auf damit verbundene Risiken. So wurde befürchtet, dass auch eine Telomerase-Aktivierung über die Einnahme von Telomerase-Aktivatoren die Anwendenden einem erhöhten Krebsrisiko aussetzen könnte, insbesondere wenn es sich um eine langfristige Telomerase-Aktivierung handelt und diese den gesamten Körper betrifft (Andrews und West 2009). Laut Andrews und West (2009) bestehe außerdem das Risiko, dass eine kontinuierliche Aktivierung mithilfe von Telomerase-Aktivatoren über einen Zeitraum von zwölf Monaten, wie es beim Patton Protocol vorgesehen war, insbesondere zunächst okkulten prämaligen krankhaften Gewebsveränderungen im Körper erlauben könnte, zu größeren Tumoren anzuwachsen und zu bösartigen Tumoren zu mutieren, die auch nach dem Beenden der Einnahme weiterwachsen und sich ausbreiten könnten. In Anbetracht der Ergebnisse aus Studien an Mäusen, in denen die genetische Hochregulation der Telomerase mit einem erhöhtem Krebsrisiko einherging, bestehe seiner Ansicht nach daher ein unzumutbares Risiko, wenn gesunde Personen mit telomeraseaktivierenden Mitteln behandelt werden (Andrews und West 2009).

Auch Sprouse et al. (2012) befassten sich mit Telomerase-Aktivatoren und nannten die Notwendigkeit, dass mehr Studien durchgeführt werden sollten, die sich mit der Sicherheit der Telomerase-Aktivierung befassen. Insbesondere seien die langfristigen Wirkungen einer Regulation der Telomerase, sei es durch Hemmung oder Aktivierung, unklar. Zudem sehen auch sie hier das Risiko, dass eine Telomerase-Aktivierung die Fähigkeit zur Proliferation insbesondere bei vorhandenen gutartigen Tumoren fördern könnte, was zu unkontrolliertem Wachstum führen könnte (Sprouse et al. 2012). So ist z. B. auch bei der chemischen Verbindung Cotinin, ein Abbauprodukt des Nikotins und ein Hauptbestandteil von Zigaretten, gezeigt worden, dass dieses in Gefäßmuskelzellen Telomerase aktiviert und zu abnormalem Wachstum und Vermehrung der Zellen führt (Jacob et al. 2009).

Neben dem Risiko der Krebsentstehung, gibt es Risiken, die sich durch die Art des Verfahrens der Telomerase-Aktivierung ergeben können. So sind vor allem Risiken des gentherapeutischen Ansatzes der Telomerase-Aktivierung zu beachten. Es besteht ein wesentlicher Unterschied zwischen einem Mittel, das regelmäßig oral dem Körper zugeführt wird, da es nur eine gewisse Zeitlang im Organismus wirkt, und einem gentherapeutischen Verfahren. Ein Medikament, bei dem Nebenwirkungen oder andere Probleme auftreten, kann jederzeit abgesetzt werden, während dies bei einer Gentherapie, die bereits durchgeführt wurde, sehr schwierig oder überhaupt nicht möglich ist. Im Gegensatz zur klassischen systemischen Arzneimitteltherapie, bei der ein verabreichtes Medikament den gesamten Organismus passieren muss, soll das gezielte Einbringen von Genen die Produktion bestimmter Proteine mit gewünschter Wirkung an einem bestimmten Zielort ermöglichen. Die erwünschten Wirkungen sollen dabei vorwiegend in dem Zielorgan eintreten, wodurch unerwünschte systemische Nebenwirkungen verhindert werden sollen (Hallek et al. 1999). Diese Art der Therapie ist jedoch medizinisch und ethisch umstritten. Zu den medizinischen Risiken des gentherapeutischen Ansatzes zählen die bereits genannte Irreversibilität gentherapeutischer Verfahren, während die Wirkungen konventioneller pharmakologischer Therapien in den meisten Fällen

nach Beendigung der Behandlung reversibel sind (Fuchs 2011). Für den Gentransfer werden zudem häufig virale Vektoren verwendet. Da es sich hierbei um körperfremde Stoffe handelt, kann das Einbringen dieser Vektoren schwerwiegende lebensbedrohliche Immunreaktionen im Organismus bewirken. Doch auch die von den gentherapeutisch veränderten Zellen produzierten Proteine können als unerwünschte Wirkungen Immunreaktionen auslösen (Fuchs 2011). Obwohl durch einen gentherapeutischen Eingriff nur bestimmte Zielzellen genetisch verändert werden sollen, ist die Steuerung dieses Mechanismus ein schwieriges Verfahren, so dass nicht sicher ausgeschlossen werden kann, dass das neue Gen doch versehentlich in die Zellen der Keimbahn gelangt. Die Integration der übertragenen Gene in das Genom und deren weitere Aktivität im Organismus sind nicht zu kontrollieren, so dass genetisch veränderte Zellen ebenfalls das Risiko der malignen Entartung bergen (Fuchs 2011).

Diese medizinischen Risiken lassen sich auch auf das konkrete Beispiel der gentherapeutischen Telomerase-Aktivierung anwenden. So wurden in der bereits erwähnten Studie mit Mäusen ebenfalls virale Vektoren verwendet (Bernardes de Jesus 2012), bei denen mögliche Immunreaktionen des Körpers beachtet werden sollten. Sowohl genetisch veränderte Zellen als auch die Telomerase-Aktivierung werden zudem mit einem erhöhten Risiko für Krebserkrankungen assoziiert.

### **3.3.2.6 Medizinische Risiken der Telomerenverlängerung**

In zahlreichen Studien wurden kürzere Telomere in Blutzellen mit einem erhöhten Auftreten von diversen Krebsarten in Verbindung gebracht (Xie et al. 2013) und die Verkürzung der Telomere mit dem Alterungsprozess assoziiert. Daher werden lange Telomere und eine Telomerenverlängerung als vorteilhaft für das Erreichen der Anti-Aging-Ziele betrachtet.

Es gibt jedoch auch Studien, die einen Zusammenhang zwischen bestimmten Erkrankungen und langen Telomeren aufzeigen. So wiesen Patient\*innen, die an einem Weichteilsarkom erkrankt waren, in Untersuchungen signifikant längere Telomere gegenüber gesunden Personen auf. Für Individuen mit längeren Telomeren bestand zudem ein signifikant höheres Risiko für das Weichteilsarkom. Je länger die Telomere waren, desto höher war das Risiko für diese Erkrankung (Xie et al. 2013). Die Forschenden gingen davon aus, dass die Auswirkungen der Telomerenlänge bei Sarkomen im Gegensatz zu anderen Krebsarten in deren unterschiedlicher Biologie begründet sind (Xie et al. 2013). Zudem führten sie ihr Ergebnis auf die Annahme zurück, dass die Telomerenverkürzung sowie auch die Telomerase-Aktivierung gegensätzliche Rollen bei der Krebsentstehung spielen, wie sich in früheren Studien zeigte. So könnten sowohl Zellen mit sehr kurzen als auch sehr langen Telomeren die Krebsentwicklung fördern. Während sehr kurze Telomere eher zu genetischer Instabilität und maligner Transformation führen, könnten besonders lange Telomere ebenfalls das Krebsrisiko erhöhen, indem sie den Zellen eine kontinuierliche Proliferation ermöglichen und den Übergang in die Seneszenz oder Apoptose hinauszögern, wodurch sich wiederum genetische Fehler anhäufen können (Xie et al. 2013; Hackett und Greider 2002). Auch bei an einem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) Erkrankten wurden signifikant längere Telomere gemessen als



bei gesunden Personen. Das Risiko der NHL-Entstehung nahm mit zunehmender Telomerenlänge signifikant zu (Lan et al. 2009). Lange Telomere wurden zudem mit einem erhöhten Risiko für das Multiple Myelom in Verbindung gebracht (Campa et al. 2015).

Aktuellere Studien bei Personen mit Hirntumoren gaben zudem Hinweise darauf, dass lange Telomere das Risiko für Glioma erhöhen könnten. Dabei handelt es sich um Tumoren des ZNS, die von der Neuroglia, dem Hüll- und Stützgewebe des Nervensystems, ausgehen (Pschyrembel 2004). Die Telomere waren bei Glioma-Patient\*innen durchschnittlich um 5,3% länger als bei gesunden Kontrollpersonen. Zudem zeigte sich ein Anstieg des Glioma-Risikos bei Personen mit längeren Telomeren. Personen mit den durchschnittlich längsten Telomeren zeigten ein zweifach erhöhtes Risiko für Glioma im Vergleich zu Personen mit den kürzesten Telomeren (Walsh et al. 2015).

Neben Krebs wurden lange Telomere auch mit anderen Erkrankungen assoziiert. So hatten Personen mit einem ascendierendem Aortenaneurysma, einer Erweiterung der Aorta im Brustkorbbereich, die zu schweren Komplikationen wie einer Dissektion oder Ruptur führen kann (Herold 2019), längere Telomere in ihren weißen Blutzellen als Gesunde im gleichen Alter (Huusko et al. 2012). Zudem hatten Individuen mit längeren Telomeren ein erhöhtes Risiko für dieses Aneurysma gegenüber Individuen mit kürzeren Telomeren. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen der Größe der Aneurysmata und der Telomerenlänge. Jedoch konnten Personen mit einem Aneurysma-Durchmesser über 5 cm der Gruppe mit längeren Telomeren zugeordnet werden (Huusko et al. 2012). Aneurysmata mit einem Durchmesser von mehr als 5,5 cm haben ein erhöhtes Risiko einer Ruptur und stellen eine OP-Indikation dar (Herold 2019). In früheren Studien an Personen mit einem Bauchaortenaneurysma, einer Erweiterung der Aorta im Bauchraum, war diese Erkrankung eher mit kurzen Telomeren assoziiert (Atturu et al. 2010). Auch bei Patient\*innen mit einer Aortendissektion wurden kürzere Telomere gemessen (Yan et al. 2011). Es gibt zudem Studien, die kürzere Telomere bei Personen mit ascendierendem Aortenaneurysma feststellten (Blunder et al. 2012; Ballistreri et al. 2012). Laut Huusko et al. (2012) könnten diese Unterschiede durch die Verwendung differierender Messmethoden und unterschiedlicher Probengröße bedingt sein, zudem gibt es verschiedene Formen von Aneurysmata. Die Forschenden schlossen, dass es zur Erhaltung der Stabilität von Zellen eine optimale Telomerenlänge zu geben scheint und sowohl zu kurze als auch zu lange Telomere zur Bildung von Aneurysmata beitragen könnten (Huusko et al. 2012).

Obwohl insbesondere Erkrankungen, die hauptsächlich im höheren Alter auftreten, mit kurzen Telomeren in Verbindung gebracht wurden, zeigten Studien an Personen mit Morbus Parkinson und Morbus Alzheimer, die zu den häufigsten altersassoziierten neurodegenerativen Erkrankungen zählen, widersprüchliche Ergebnisse. So gab es auch Studien, die signifikant längere Telomere bei Patient\*innen mit Morbus Parkinson gegenüber Gesunden fanden, während kürzere Telomere eher mit einem geringeren Risiko für diese Erkrankung assoziiert wurden. Bei Personen, die an Morbus Parkinson oder anderen Parkinson Syndromen

wie der Progressiven Supranukleären Blickparese erkrankt waren, hatten zudem diejenigen Personen mit zu Beginn der Studie gemessenen längeren Telomeren ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Demenz in den folgenden drei Jahren (Degerman et al. 2014).

Untersuchungen zur Wirkung der Telomerenverkürzung auf das Fortschreiten einer Alzheimer-Demenz haben ebenfalls kontroverse Ergebnisse aufgezeigt. So führte die Telomerenverkürzung bei älteren Telomerase-defizienten Mäusen im Gegensatz zu Mäusen mit langen Telomeren zu einer Beeinträchtigung der adulten Neurogenese (Bildung von Nervenzellen bei erwachsenen Tieren) und zu einem Verlust von Nervenzellen im Hippocampus und frontalem Cortex, was in Defiziten des Kurzzeitgedächtnisses resultierte (Rolyan et al. 2011). Des Weiteren wurde die Wirkung der Telomerenverkürzung auf sogenannte APP23-transgene Mäuse untersucht. Diese Mäuse dienen in Studien als Modell für die Alzheimer-Erkrankung, da es bei ihnen ab dem sechsten Lebensmonat zu der Entstehung von Amyloid-Ablagerungen im Gehirn kommt, was im weiteren Lebensverlauf zu einer beeinträchtigten Gedächtnisleistung führt. Überraschenderweise zeigten APP23-transgene Mäuse mit kurzen Telomeren verminderte pathologische Amyloid-Plaques Ablagerungen sowie eine verbesserte Gedächtnisleistung gegenüber solchen mit langen Telomeren (Rolyan et al. 2011). Die Forschenden schlossen aus ihren Untersuchungen, dass die Telomerenverkürzung bei der Alzheimer-Demenz die pathologischen Amyloid-Ablagerungen im Gehirn und die Beeinträchtigung des Gedächtnisses bei Mäusen verhindern kann, dadurch eine schützende Wirkung bei dieser Erkrankung ausübt und auf diese Weise das Fortschreiten der Alzheimer-Erkrankung verhindert werden kann (Rolyan et al. 2011).

Wenn jedoch bestimmte Erkrankungen eher mit langen Telomeren assoziiert worden sind und lange Telomere sogar das Risiko für die Entstehung dieser Erkrankungen erhöhen können, dann muss das Vorhaben einer Telomerenverlängerung zum Erreichen der Anti-Aging-Ziele in Frage gestellt werden. Eine Telomereverlängerung könnte entgegen der beabsichtigten Wirkung eine Reihe von Erkrankungen sogar noch begünstigen.

### **3.3.2.7 Individualethische Risiken für das Wohlergehen der Anwender\*innen am Beispiel der Hormontherapie und Telomerenforschung**

Die Prinzipien der Fürsorge und des Nichtschadens wurden in der ethischen Debatte sowohl von Befürworter\*innen des Anti-Aging als auch von deren Gegner\*innen als Argumentationsgrundlage verwendet. So wurde aus diesen Prinzipien die moralische Pflicht abgeleitet, gesundes Leben zu erhalten oder zu verlängern sowie Krankheiten und Tod abzuwenden (Spindler 2014). Befürworter\*innen des Anti-Aging sehen in dieser Pflicht ein Argument für die Erforschung und Anwendung von Anti-Aging-Maßnahmen. Nach dieser Ansicht bietet Anti-Aging die Möglichkeit, der ärztlichen Pflicht nachzugehen, Leiden zu vermeiden, das Leben zu verbessern oder gar zu retten. Auch wenn mittlerweile viele Anti-Aging-Mediziner\*innen das Altern nicht mehr selbst als Krankheit bezeichnen, so wird es dennoch häufig als Ursprung unnötigen Leidens verstanden. Die Steigerung der Lebensqualität bis ins hohe Lebensalter und über die Krankheitsbekämpfung hinaus, ist daher nach Ansicht vieler Anti-

Aging-Befürworter\*innen eine legitime medizinische Aufgabe (Eichinger und Bozzaro 2011). Einige argumentieren sogar, ein unbegrenzt langes Leben sei ein menschliches Grundrecht und Anti-Aging daher eine moralisch gebotene Lebensrettung (Harris 2004; De Grey 2005b). Kritiker\*innen sehen in der moralischen Pflicht, gesundes Leben zu erhalten, hingegen ein Argument gegen Anti-Aging. Wie sich am Beispiel der genannten medizinischen Risiken aus der Hormontherapie und der Telomerenforschung zeigt, können solche Eingriffe gravierende Risiken mit sich bringen, so dass die angestrebte Kompression der Morbidität durch Anti-Aging-Interventionen nicht einfach vorausgesetzt werden kann. In der ethischen Debatte beziehen sich nicht nur Pro-Argumente für Anti-Aging auf den Wert des Lebens, den es zu erhalten gilt, sondern ebenso Contra-Argumente, die bezweifeln, dass eine zeitliche bzw. quantitative Lebenszeitverlängerung in einem erstrebenswerteren Leben bzw. einer höheren Lebensqualität resultiert (Eichinger und Bozzaro 2011). Es wird sogar befürchtet, dass eine Verlängerung des Lebens neue Erkrankungen zur Folge haben kann (Derckx 2009). Am Beispiel der Hormontherapie und Telomerenforschung zeigt sich, dass die Anwendungen das Auftreten schwerer Erkrankungen wie Krebs, kardiovaskulärer Erkrankungen oder Thrombosen noch begünstigen können, so dass hierdurch die Lebensqualität eher beeinträchtigt wird.

Neben den zahlreichen medizinischen Risiken von Anti-Aging-Interventionen wurde an der Anti-Aging-Medizin häufig kritisiert, dass sie verfrüht Produkte und Verfahren anbietet, deren Wirkungen nicht ausreichend in klinischen Studien geprüft wurden (Ehni 2014; Stuckelberger 2008; Olshansky et al. 2002). Am Beispiel der Östrogentherapie zur Behandlung älterer Frauen nach der Menopause zeigt sich, dass ein solches Vorgehen bereits jahrzehntelang praktiziert wurde und gravierende medizinische Risiken mit sich bringen kann.

Bei der Verwendung der Hormonpräparate ist die Anti-Aging-Medizin zudem für eine ungehemmte, nachlässige Art der Handhabung von Laborparametern und deren Substitutionsbedürftigkeit kritisiert worden (Heiß 2008). So wurden Hormontherapien empfohlen, ohne die physiologischen Altersnormen für die jeweiligen Hormonkonzentrationen zu beachten und ohne dass entsprechende Beschwerden vorlagen, die auf einen Hormonmangel zurückzuführen sind und Behandlungsbedarf anzeigen (Heiß 2008). Es wurde sogar davon gesprochen, dass mit einer Substitution die Hormonkonzentrationen auf die Normwerte junger Menschen angehoben werden sollten. So sind bei 40% aller verschriebenen Testosteronpräparate bei älteren Männern nicht einmal die Hormonkonzentrationen im Blut zuvor überprüft worden, in 80% der Fälle ist die Verschreibung zudem mit falscher Indikation erfolgt (Burger 2016). Wie sich anhand der Datenlage zu den medizinischen Risiken zeigt, kann die zusätzliche Einnahme von Hormonpräparaten bei unbekanntem Hormonkonzentrationen im Körper zu gravierenden Risiken durch eine mögliche Unter- bzw. Überdosierung an Hormonen führen. Dies wird nicht nur am Beispiel der Testosterontherapie deutlich, bei der in Studien Männer mit den höchsten Hormonkonzentrationen das höchste Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen aufwiesen. Wie bereits beschrieben, zeigte sich bei Frauen mit hohen Konzentrationen an DHEA ein deutlich erhöhtes Sterblichkeitsrisiko. Zudem ist bereits

zu Beginn der Einnahme unklar, ob eine Behandlungsgrundlage überhaupt gegeben ist. Hierfür sollte zunächst ein tatsächlich vorliegender Hormonmangel nachgewiesen werden. Zudem hat sich in Studien am Beispiel des Wachstumshormons gezeigt, dass eher niedrige Hormonkonzentrationen mit einer Erhöhung der Lebensspanne assoziiert wurden. Eine Hormonsubstitution könnte sich hier möglicherweise eher negativ auf die Langlebigkeit auswirken.

Doch auch aus dem jüngeren Bereich der Telomere und Telomerase werden bereits Produkte zur Anwendung und umstrittene Bluttests angeboten, obwohl eine Reihe von Fragen hinsichtlich der Bedeutung der Telomerenverkürzung und der Rolle der Telomerase im Organismus noch nicht wissenschaftlich geklärt werden konnten. Eine Reihe von Wissenschaftler\*innen sehen daher die Durchführung kommerzieller Telomer-Tests für die Allgemeinheit als problematisch an, da das Wissen um die Bedeutung kurzer Telomere für eine genaue Interpretation der Ergebnisse nicht umfassend genug ist (Braun 2011; Leslie 2011). Auch anhand der Ergebnisse des Forschungsstandes sollte der Nutzen solcher Test eher kritisch betrachtet werden. Wie sich anhand der Forschung zeigt, können kurze Telomere nicht ausschließlich als negativ angesehen werden, sondern dienen z. B. dem Schutz der Zellen vor maligner Entartung. Zudem sind auch insbesondere lange Telomere mit bestimmten Erkrankungen assoziiert worden. Letztendlich beschreiben die meisten Studien, die den Zusammenhang zwischen Telomerenlänge und Altern, Langlebigkeit oder chronischen Erkrankungen untersuchten, lediglich eine Korrelation, jedoch nicht einen eindeutigen kausalen Zusammenhang zwischen diesen Parametern. Des Weiteren ist unklar in welchem Ausmaß sich die Änderung der Lebensgewohnheiten tatsächlich günstig auf die Telomerenlänge auswirkt. Das Anbieten kommerzieller Telomer-Tests wurde daher zu Recht als verfrühtes Vorhaben kritisiert.

Somit zeichnet sich hier ein bedeutendes Maß an Unsicherheiten ab, das in Betracht gezogen werden sollte, wenn man die Telomerenlänge für Aussagen über den Gesundheitszustand und die Langlebigkeit eines Individuums heranziehen will. Wenn zudem bereits bei Expert\*innen Unsicherheiten und Zweifel hinsichtlich der Interpretation und Aussagefähigkeit von Ergebnissen der Telomer-Tests bestehen, dann sollte gefragt werden, was die Anwendenden mit den Ergebnissen solcher Tests anfangen und wie sie darauf reagieren. Allgemein werden an ethischen Risiken prädiktiver genetischer Tests unter anderem mögliche psychische Belastungen, die sich aus unerwünschten Testergebnissen ergeben können, genannt (Heinrichs 2006). Zwar geht es bei den Tests zur Bestimmung der Telomerenlänge nicht darum, das Risiko für schwerwiegende, möglicherweise unheilbare genetische Erkrankungen zu ermitteln, dennoch wird auch hier das Risiko darin gesehen, dass die Anwendenden mit einem Ergebnis über ihre Telomerenlänge nicht viel anfangen oder nicht richtig umgehen können, so dass diese Informationen bei ihnen eher Verunsicherung und Ängste auslösen können (Braun 2011). Auch Blackburn und Epel (2017) gingen der Frage nach, wie Menschen auf die Ergebnisse ihrer Telomer-Tests reagieren könnten. So könnte das Wissen über

kurze Telomere die Individuen psychisch belasten. In Untersuchungen mit Freiwilligen, deren Telomere getestet und ihre Ergebnisse mitgeteilt wurden, fiel die Reaktion auf kurze Telomere zu-nächst nicht unbedingt negativ aus, jedoch erlebten diejenigen Individuen mit kurzen Telomeren in den nachfolgenden Monaten häufiger belastende Gedanken (Blackburn und Epel 2017).

Eine Gefährdung des Wohls der Anwender\*innen von Anti-Aging-Produkten muss ebenfalls befürchtet werden, wenn Stoffe, die hinsichtlich ihrer pharmakologischen Eigenschaften und Wirkungen der Gruppe der Arzneimittel zugerechnet werden müssten, nicht als Arzneimittel geführt werden, sondern freiverkäuflich auf dem Markt als Nahrungsergänzungsmittel angeboten werden. So gehört DHEA in den USA zu der Gruppe der Nahrungsergänzungsmittel, unterliegt dadurch nicht den Zulassungsbestimmungen der FDA und ist rezeptfrei im Handel erhältlich (Arlt und Allolio 2013). Damit entziehen sich der Verkauf und die Einnahme dieser Produkte jeglicher medizinischen Kontrolle. Während bei der Zulassung von Arzneimitteln, zu denen auch Testosteron und die Östrogene gehören, die Hersteller verpflichtet sind, die Wirksamkeit und Sicherheit ihrer Produkte vor der FDA zu belegen, müssen sie bei Nahrungsergänzungsmitteln weder deren Nutzen noch deren gesundheitliche Unbedenklichkeit in klinischen Studien vor Einführung auf dem Markt belegen, obwohl viele dieser Nahrungsergänzungsmittel eine gesundheitsfördernde Wirkung versprechen (Binder 2008; Harel et al. 2013). Zwar hatte die FDA 1985 ein Verbot des freien Verkaufs von DHEA erlassen. Mit dem 1994 als *Dietary Supplement Health Education Act* verabschiedeten Gesetz zu Nahrungsergänzungsmitteln wurde dieses Verbot jedoch wieder aufgehoben, da DHEA als Nahrungsergänzungsmittel deklariert worden war. Demnach werden alle Nahrungsergänzungsmittel als grundsätzlich sicher eingestuft, bis von der FDA das Gegenteil bewiesen wird. Vor einem Verbot durch die FDA muss jedoch die schädigende Wirkung dieser Produkte in wissenschaftlichen Studien belegt werden (Binder 2008). Entsprechende Kenntnis darüber erhält die Behörde dabei häufig erst, wenn gravierende unerwünschte Wirkungen auftreten, da keine systematische Dokumentation der unerwünschten Wirkungen vorgenommen wird, so dass im schlimmsten Fall ein potentiell schädliches Produkt jahrelang als gesundheitsfördernd angeboten und angewendet werden kann, bis entsprechende Maßnahmen eingeleitet werden (Stokstad 2004). Im Gegensatz zu den Bestimmungen in den USA muss in Deutschland jedes Nahrungsergänzungsmittel mit einer pharmakologischen Wirkung von dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zugelassen werden (Binder 2008). DHEA ist in Deutschland als verschreibungspflichtiges Arzneimittel deklariert. Ein zugelassenes und unter pharmazeutischer Aufsicht produziertes DHEA-Präparat gibt es hier bisher nicht. Der Erwerb dieser Präparate ist lediglich über die internationale Apotheke möglich (Arlt und Allolio 2013). Es gibt jedoch immer Mittel und Wege, viele Präparate, darunter auch hierzulande verbotene und illegale Produkte über das Internet zu erwerben (Binder 2008). Eine Möglichkeit ist die des „Medikamenten-Tourismus“. Es kommt vor, dass Tourist\*innen, die in die USA reisen, dort frei im Handel erwerbliche Medikamente in Su-

permärkten oder in Apotheken kaufen und diese dann nach Deutschland mitbringen, obwohl bei bestimmten Medikamenten eine größere Menge und bei Hormonpräparaten wie DHEA grundsätzlich die Einfuhr untersagt ist (Binder 2008).

Auch TA-65 ist als Nahrungsergänzungsmittel frei im Internet zu erwerben, obwohl es ebenfalls eine gesundheitsfördernde und medizinische Wirkung verspricht. Wie bereits beschrieben, wurde in der Forschung die Telomerase-Aktivierung immer auch mit dem Risiko der Krebsentstehung assoziiert. Unter diesem Aspekt sollte daher die von Andrews und West (2009) geäußerte Kritik, die Behandlung gesunder Personen mit Telomerase-Aktivatoren stelle ein unzumutbares Risiko dar, ernst genommen werden. Insbesondere wenn diese Produkte das Potential haben, eine signifikante Telomerase-Aktivierung in menschlichen Zellen zu bewirken, könnte die längerfristig aktivierte Telomerase die Nutzer\*innen dieser Produkte einem unzumutbaren Krebsrisiko aussetzen (Andrews und West 2009). Einige Kritiker\*innen zweifeln jedoch an der Wirksamkeit von TA-65, da die Dosis der auf dem Markt angebotenen Produkte wesentlich geringer ist als die in Tierversuchen verwendete. Zudem wird die Wirkung dieser Produkte durch die orale Einnahme und die Magen-Darm-Passage zusätzlich abgeschwächt, bevor sie in den Zielzellen ihre Wirkung entfalten (Singer 2011). Auch anhand der Ergebnisse des Forschungsstandes lassen sich hinsichtlich der Wirksamkeit und des Nutzens von TA-65 beim Menschen keine eindeutigen Aussagen treffen. Bislang wurden nur wenige Studien mit Menschen durchgeführt. Dennoch schreibt die Firma *T.A. Sciences*, die den Telomerase-Aktivator TA-65 vertreibt, auf ihrer Internetseite, Die Wirksamkeit und Sicherheit ihrer Produkte seien in zahlreichen Studien sowie durch die Anwendung von Personen weltweit nachgewiesen (T.A. Sciences 2015b). Unter der Rubrik „*Clinical Research*“ wird hier auf sieben Studien verwiesen, jedoch wurden nur drei davon bei Menschen durchgeführt, die TA-65 über einen bestimmten Zeitraum eingenommen haben. Für die anderen Untersuchungen wurden Tiere oder menschliche Zellen verwendet. Insbesondere wurde hier auf die bereits erwähnte Studie von Bernardes de Jesus (2012) verwiesen. Wie bereits beschrieben konnte hier jedoch keine Wirkung von TA-65 auf die Lebensspanne der Mäuse sowie keine wesentliche Verlängerung der Telomerenlänge nach dreimonatiger Behandlung beobachtet werden. Zudem war bei den behandelten Tieren das vermehrte Auftreten von Lymphomen und Tumoren der Leber beschrieben worden.

Diese Ergebnisse führten dazu, dass sowohl Wissenschaftler\*innen als auch besorgte Bürger\*innen Kritik und Zweifel an der Wirksamkeit und Sicherheit von TA-65 sowie an dessen Vermarktung durch *T.A. Sciences* und deren Versprechen an die Kund\*innen äußerten (Singer 2011). Die *Consumer protection coalition* mit Charles Harwood als Direktor verfasste 2013 eine Beschwerde an die *Federal Trade Commission* über *T.A. Sciences* und deren Produkt TA-65, in der sie über unehrliche Werbung berichteten, da den Kund\*innen versprochen wurde, das Produkt könne Telomere verlängern, während es hierfür zu diesem Zeitpunkt keine eindeutigen Nachweise in Studien gab (Harwood 2013). Harwood (2013) berichtete, *T.A. Sciences* hätte damit geworben, dass TA-65 durch eine Verlängerung der Telomere zur Verjüngung führe, das Leben verlängern könne und einen großen Nutzen für die Gesundheit bringe.

*T.A. Sciences* versprach zudem neben einer nachweisbaren Verlängerung kurzer Telomere die Stärkung eines geschwächten Immunsystems und die Verbesserung der Knochendichte sowie weiterer relevanter Biomarker (Haarwood 2013). Zudem sei eine sogenannte „*TA-65 Dosing Guideline*“ auf der Internetseite der Firma aufgestellt worden, damit Kund\*innen die richtige Dosis für bestimmte körperliche Verbesserungen ermitteln konnten. Daher sah die *Consumer Protection Coalition* hier das Problem, dass das Produkt hauptsächlich einem therapeutischen Zweck dienen soll und in erster Linie aufgrund seiner pharmakologischen Wirkungen verkauft wird, was zusammen mit dem hohen Preis nicht einem Nahrungsergänzungsmittel, sondern eher einem Arzneimittel entspricht. Darüber hinaus könnte eine Telomerase-Aktivierung die Entstehung von Krebs begünstigen (Haarwood 2013). Eine offizielle Antwort auf diese Beschwerde hat es laut Medien nicht gegeben (Davis 2015). Von Interesse ist jedoch, dass *T.A. Sciences* auf ihrer Internetseite, auf der sie TA-65 zum Kauf anbieten, einige Änderungen hinsichtlich der Präsentation ihres Produktes und ihrer Werbeversprechen vorgenommen haben. So schreiben sie weiterhin, dass TA-65 wirksam und sicher sei und dass es sich um einen Telomerase-Aktivator handle, der Telomere verlängern kann. Insgesamt scheinen die Aussagen über die Wirkungen von TA-65 jedoch vorsichtiger formuliert zu sein. So heißt es, dass TA-65 helfen kann, Telomere zu erhalten oder wiederaufzubauen, das Altern zu verlangsamen und möglicherweise den Alterungsprozess umzukehren (*T.A. Sciences* 2015b). Zudem werden einige von Haarwood angegebene Referenzen über Werbeversprechen und Wirkungen sowie die „*TA-65 Dosing Guideline*“ nicht mehr auf der Seite angezeigt. Bei Fragen zur Sicherheit des Produktes geben *T.A. Sciences* an, dass das Produkt 2014 von der FDA den Status „*generally recognised as safe for the use in a medical food*“ (*T.A. Sciences* 2015d) erhalten habe.

Eine weitere Gefährdung der Sicherheit von Anwender\*innen kann zudem durch festgestellte Qualitätsmängel der „Anti-Aging-Präparate“ bedingt sein. In Analysen wurde festgestellt, dass viele der als DHEA beworbenen Produkte entweder gar kein DHEA oder eine deutlich höhere Menge als auf der Verpackung angegeben enthalten (Arlt und Allolio 2013). Qualitätsmängel, z. B. durch Verunreinigungen, können ebenfalls nicht ausgeschlossen werden, zumal auch hier ausreichende Kontrollen der vom Hersteller zu deklarierenden Bestandteilen und Wirkstoffmengen fehlen. So kann ein Nahrungsergänzungsmittel neben dem abweichenden Wirkstoffgehalt auch nicht auf der Verpackung aufgeführte Stoffe enthalten, die unwirksam oder sogar schädlich sein können (Shane-McWhorter 2018). Die Sicherheit der Anwendenden wird daher nicht nur durch den Wirkstoff selbst sowie seine mögliche Über- oder Unterdosierung gefährdet, sondern ebenso durch Zusätze von unbekanntem, nichtdeklarierten und möglicherweise gesundheitsgefährdenden Stoffen.

Auch im Zusammenhang mit kommerziellen Telomertests sind Befürchtungen über mögliche Qualitätsmängel geäußert worden, insbesondere da es sich bei den kommerziell angebotenen Tests zur Bestimmung der Telomerenlänge nicht um einen regulierten Markt handelt. Sie unterliegen damit keiner übergeordneten Behörde, die kontrolliert, ob diese wirtschaftlich

orientierten Unternehmen akkurate Methoden verwenden und ob deren Risikoeinschätzungen zutreffen (Blackburn und Epel 2017).

Die hier am Beispiel der Hormontherapie und Anwendungen aus der Telomerenforschung genannten Faktoren können die Sicherheit, das Wohlergehen und die Gesundheit von Anwender\*innen der Anti-Aging-Produkte gefährden. Daher muss die Einhaltung der medizinethischen Prinzipien der Fürsorge und des Nichtschadens hier infrage gestellt werden. Wenn diese Prinzipien jedoch nicht eingehalten werden können, dann widerspricht dies den Behauptungen der Anti-Aging-Befürworter\*innen, dass Anti-Aging die moralische Pflicht, gesundes Leben zu erhalten, erfülle und die Lebensqualität steigern. Vielmehr muss hier anhand der genannten Risiken eine Verschlechterung der Lebensqualität und Gesundheit befürchtet werden, so dass die komplette Zielsetzung der Anti-Aging-Medizin und deren Rechtfertigungsgrundlage fragwürdig erscheinen. Durch die genannten sowie auch weitere ungeahnte Risiken könnten Anti-Aging-Maßnahmen möglicherweise das Leben eher verkürzen, statt zu verlängern. Wie sozialwissenschaftliche Studien zeigen, teilen sogar Nutzer\*innen von Anti-Aging-Produkten vielfach diese Befürchtungen (Schweda und Pfaller 2014).

An diesen konkreten Beispielen wird deutlich, dass nicht nur das Erreichen der radikalsten Anti-Aging-Ziele wie einer Verlängerung der maximalen Lebensspanne und die Abschaffung des Alterns ungeahnte Risiken mit sich bringen können, wie von Anti-Aging-Kritiker\*innen in negativen Zukunftsszenarien befürchtet wurde (Spindler 2014). Bereits die sich aktuell in der Anwendung befindenden Anti-Aging-Behandlungen weisen gravierende gesundheitliche und individuelle Risiken auf, so dass hier eine komprimierte Morbidität und damit Verlängerung der gesunden Lebensspanne, wie sie beispielsweise durch die Anwendung von Hormonpräparaten beabsichtigt wird, nicht vorausgesetzt werden kann.

Auch der Vorwurf des Missbrauchs, den Gegner\*innen der Anti-Aging-Bewegung als weiteren Kritikpunkt neben dem mangelnden Wissen und ungenügenden naturwissenschaftlichen Belegen für die Wirksamkeit und Sicherheit vieler Anti-Aging-Verfahren anbringen, wie Stuckelberger (2008) in ihrer Darstellung der ethischen Debatte über Anti-Aging thematisiert, scheint nicht unbegründet zu sein, wie sich am Beispiel der Hormontherapie aufzeigen lässt. Viele Produkte werden den Anwender\*innen trotz mangelnder wissenschaftlicher Evidenz für deren Wirksamkeit und Unbedenklichkeit und ohne Gewissheit über deren Qualität und Zusammensetzung als wirksame, gesundheitsfördernde Mittel angeboten. Anbieter\*innen dieser Produkte werben dabei mit Versprechen und Behauptungen, dass DHEA verjüngend wirke sowie die Vitalität und Lebenskraft im höheren Alter steigern könne (Binder 2008) oder dass Hormone wie Testosteron und Östrogene die Leistungsfähigkeit, das Wohlbefinden und die Sexualität fördern, wodurch die Anwender\*innen gesünder, jünger und schöner aussehen und sich vitaler, aktiver und ausgeglichener fühlen sollen (Miketta 2001). Hierbei wird deutlich, dass der Wunsch vieler Menschen nach einem langen Leben ohne Krankheit oder Gebrechlichkeit und der alte Menschheitstraum nach Unsterblichkeit zu



Werbezwecken ausgenutzt bzw. missbraucht werden, um größtmöglichen finanziellen Gewinn zu erzielen. Bei den Anwendenden werden damit jedoch falsche Hoffnungen und Erwartungen geweckt (Mackey 2003).

Am Beispiel des TA-65 wird deutlich, dass auch hier potentielle Nutzer\*innen mit Werbeversprechen gelockt werden, die das Produkt möglicherweise nicht halten kann. Somit besteht auch hier das Risiko, falsche Hoffnungen und Erwartungen zu wecken. Neben den gesundheitlichen Risiken könnten diese unerfüllten Hoffnungen und Erwartungen bei den Anwendenden zu Frustration, emotionaler und seelischer Belastung, sowie auch zu finanziellen Schwierigkeiten führen. Wenn Nutzer\*innen hohe Summen für unwirksame oder potentiell gefährliche Produkte ausgeben sollen, die als gesundheitsfördernd angepriesen werden, widerspricht dies sowohl den medizinethischen Prinzipien der Fürsorge und Schadensvermeidung als auch den Bestimmungen des Verbraucherschutzes, der die Interessen der Verbraucher\*innen hinsichtlich Qualität, Preisen und Sicherheit von Produkten wahren soll (Onpulson Wirtschaftslexikon 2022). Neben den anbietenden Unternehmen, die potentielle Kund\*innen aus finanziellem Interesse mit den großartigsten Werbeversprechen locken wollen, wurde insbesondere im Zusammenhang mit den Telomer-Tests zudem ein möglicher Datenmissbrauch zu bedenken gegeben. Insbesondere wenn Versicherungen, für die Informationen über den Gesundheitszustand ihrer Kund\*innen und deren Risikoprofil im Hinblick auf bestimmte Erkrankungen von großem Interesse sein würde, Zugang zu den Ergebnissen solcher Tests erhielten, könnten daraus negative Folgen für die Versicherten entstehen (Braun 2011).

An den genannten Beispielen wird deutlich, dass hier in erster Linie ökonomische und finanzielle Interessen und nicht das Patientenwohl in den Vordergrund treten. Die pharmazeutische und biotechnologische Industrie übt einen starken Einfluss auf das Gesundheitswesen aus. Eine zunehmende Kommerzialisierung der Medizin und des Gesundheitssystems muss insbesondere dann als problematisch angesehen werden, wenn wirtschaftliche Interessen auf Kosten der Patient\*innen und des Patientenwohls durchgesetzt werden. Diese problematische Kommerzialisierung lässt sich am Beispiel der Hormontherapie bei älteren Männern gut beobachten. Die Behandlung älterer Männer mit Testosteronpräparaten verspricht mehr Vitalität, Aktivität und Leistungsfähigkeit sowie die Zunahme der Muskelmasse und Reduktion des Körperfettanteils (Stiftung Warentest 2014). Die Hormontherapie beim alternden Mann wird dabei häufig analog zu der Östrogentherapie bei Frauen in den Wechseljahren gesehen. Die mit höherem Lebensalter auftretenden hormonellen Veränderungen werden dabei in Analogie zu den altersassoziierten hormonellen Veränderungen bei Frauen sogar als „Wechseljahre des Mannes“ bezeichnet. Kritische Stimmen bezweifeln jedoch, dass es die sogenannten Wechseljahre des Mannes, die auch als „Klimakterium virile“ bezeichnet werden, tatsächlich gibt oder dass sie von klinischer Relevanz sind (Schott 2015). So weisen die altersassoziierten hormonellen Veränderungen bei Männern einige gravierende Unterschiede gegenüber den Wechseljahren der Frauen auf. Während die Menopause bei allen Frauen auf-

tritt und durch ein rasches, abruptes Absinken der Ovarialfunktion und der weiblichen Sexualhormone gekennzeichnet ist, handelt es sich bei Männern eher um ein allmähliches, langsames Absinken der Testosteronkonzentrationen, das in Bezug auf Ausmaß und Zeitpunkt individuell sehr unterschiedlich sein kann. So bleibt die Gonadenfunktion bei Männern häufig bis ins hohe Alter erhalten, bei ca. 25% aller Männer bleiben die Testosteronspiegel sogar bis ins hohe Alter auf dem Level jüngerer Männer (Vermeulen 2000; Singh 2013). Die Prävalenz abgesenkter Testosteronkonzentrationen wird bei Männern über dem 60. Lebensjahr auf lediglich ca. 20% geschätzt (Brawer 2004), was in starkem Kontrast zu den hormonellen Veränderungen bei Frauen nach der Menopause steht, die alle von erniedrigten Östrogenkonzentrationen betroffen sind. Als Beschwerden, die mit einer Abnahme der Testosteronspiegel einhergehen können, werden zwar ein Absinken der psychischen und physischen Leistungsfähigkeit sowie eine verminderte Libido und Potenz angesehen, die Symptome sind jedoch recht unspezifisch, können bei diversen Erkrankungen auftreten oder andere Ursachen haben und nicht unbedingt krankheitsbedingt sein. Sie können ebenfalls bei Männern mit normalen Testosteronkonzentrationen auftreten (Schott 2015). Obwohl die „Wechseljahre des Mannes“ unter Experten daher eher umstritten sind, verwendet die Pharmaindustrie diesen Begriff um damit ihre Produkte zu vermarkten. Gisela Schott (2015) von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft bezeichnet die Wechseljahre des Mannes sogar als Krankheitserfindung, was im Englischen häufig mit dem Begriff des „*Disease Mongering*“ umschrieben wird. Darunter werden Bestrebungen wie die Vermarktung von natürlichen Vorgängen im Leben als Krankheit verstanden, an denen z. B. Marketingunternehmen oder die Pharmaindustrie beteiligt sind (Schott 2015). Die „Wechseljahre des Mannes“ sind damit ein gutes Beispiel für eine Pathologisierung der altersbedingten Abnahme der Testosteronspiegel aus kommerziellen bzw. finanziellen Interessen. Auch die deutsche Gesellschaft für Endokrinologie distanziert sich von dem Begriff und warnt vor einer sorglosen Behandlung mit Testosteronpräparaten, da lediglich 3 bis 5% der deutschen Männer im Alter zwischen 60 und 79 Jahren an einem nachweisbaren Testosteronmangel leiden, die Mehrheit jedoch keinen behandlungsbedürftigen Hormonmangel aufweise (DGE 2015). Dennoch ist die Anzahl an Testosteron-Verschreibungen sowohl in den USA, in denen es mittlerweile zu den häufigsten verschriebenen Medikamenten gehört, als auch in Deutschland in den letzten Jahren deutlich gestiegen. Die Verkaufszahlen haben sich insbesondere in den USA zwischen 1980 und 2011 verfünffacht, so dass die Pharmaindustrie mit ihren Produkten heutzutage 1,6 Milliarden US-Dollar verdient, während es 1980 noch 18 Millionen US-Dollar waren (Burger 2016).

Auch die Vermarktung der Telomerenlänge als Biomarker fürs biologische Alter sowie der Verkauf von Telomerase-Aktivatoren wie TA-65 können als Beispiele für die zunehmende Kommerzialisierung medizinischer Forschung betrachtet werden. Obwohl die biologischen Zusammenhänge zwischen Telomeren, Telomerase und dem Altern sowie bestimmten Erkrankungen noch nicht vollständig erforscht sind, werden mögliche Anwendungen bereits

auf dem freien Markt angeboten. Teilweise werben diese Firmen sogar mit bekannten Forscher\*innen auf diesem Gebiet (Rötzer 2011). Im Zusammenhang mit *Teloyears*, das Telomer-Tests anbietet, wird in den Medien immer wieder betont, dass zu seinen Gründern die Medizinnobelpreisträgerin Elizabeth Blackburn gehöre (Romanowsky und Tosk 2016).

An diesen Beispielen wird deutlich, dass berechtigte Zweifel darüber bestehen, dass solche Interventionen dem Wohl und der Steigerung der Lebensqualität der Anwender\*innen dienen und nicht nur den ökonomischen Interessen der Anbietenden. Dabei betrifft diese Problematik der Kommerzialisierung nicht nur die Anti-Aging-Produkte anbietenden Unternehmen oder Forscher\*innen, sondern ebenso diejenigen Ärzt\*innen, die ihren Patient\*innen Anti-Aging-Anwendungen anbieten. Auch hier besteht das Risiko, dass nicht in erster Linie das Wohlergehen der Patient\*innen, sondern die eigenen finanziellen Interessen der Ärzt\*innen in den Vordergrund treten und dies zu einem Interessenkonflikt führen kann. Das Patientenwohl und die ärztliche Fürsorgepflicht werden dadurch gefährdet. Der Aspekt, dass es sich bei den Anbieter\*innen von Anti-Aging-Produkten häufig um Ärzt\*innen handelt, wird ebenfalls als problematisch erachtet. Denn allein diese Tatsache kann dazu führen, dass insbesondere von Laien weniger Zweifel an den Interventionen geäußert werden und den Produkten und deren Anbieter\*innen unkritisches Vertrauen in die Wirksamkeit und Sicherheit entgegengebracht wird (Eichinger 2011).

Im Zusammenhang mit der Gefährdung des Wohls der Anwender\*innen von Anti-Aging-Produkten sollte insbesondere auch die genterapeutische Telomerase-Aktivierung thematisiert werden. Dabei sollte allgemein einerseits zwischen Eingriffen in die Keimbahn und sogenannten somatischen Eingriffen sowie andererseits zwischen Eingriffen, die der Behandlung einer Erkrankung und solchen, die der alleinigen Verbesserung körperlicher Vorgänge dienen sollen, differenziert werden (Fuchs 2011). Grundsätzlich anerkannt ist die somatische Gentherapie, wenn sie der Behandlung von Krankheiten dient. Dabei geht es hauptsächlich um die Behandlung bzw. Korrektur von Gendefekten in Körperzellen. Die durch die Gentherapie vorgenommenen Genomveränderungen werden bei der somatischen Gentherapie, im Gegensatz zu Veränderungen der Keimbahnzellen, nicht an die Nachkommen der behandelten Individuen weitervererbt (Fuchs 2011; Hallek et al. 1999). Die Keimbahntherapie ist in Deutschland nicht erlaubt und auch technisch nicht umsetzbar. Es liegen hier eine Reihe massiver ethischer und rechtlicher Bedenken vor. Ein solches Verfahren würde die Forschung an menschlichen Embryonen umfassen, die in Deutschland verboten ist. Zudem würde es zu permanenten Veränderungen des Erbguts von Zellen der Keimbahn führen, die ebenso auf alle nachfolgenden Generationen übertragen werden (Busch 1999; Deutscher Ethikrat 2019). Eine Keimbahngentherapie, die nicht nur der Behandlung von Krankheiten auslösender Gendefekte dient, sondern ebenso auf eine Vorbeugung bestimmter Erkrankungen oder sogar auf eine Änderung bestimmter Eigenschaften zu einer Verbesserung bzw. Optimierung des Menschen (Enhancement) abzielt, kann weder medizinisch noch ethisch gerechtfertigt werden (Busch 1999). Auch laut Fuchs (2011) ist eine Keimbahngentherapie aufgrund nicht kalkulierbarer Risiken nicht legitim. Das Durchführen einer Intervention, die

der alleinigen Verbesserung von Fähigkeiten dient, unter Inkaufnahme von möglicherweise schwerwiegenden Risiken, sei zudem wenig plausibel gegenüber der gezielten Behandlung einer gravierenden Erkrankung (Fuchs 2011).

Obwohl im Gegensatz dazu die somatische Gentherapie grundsätzlich anerkannt ist, gilt deren Durchführung häufig nur dann als gerechtfertigt, wenn eine lebensbedrohliche Erkrankung besteht und keine Therapialternativen vorliegen, da es sich bei der somatischen Gentherapie um eine technisch aufwendige Intervention handelt, die schwerwiegende Risiken und Unsicherheiten birgt (Fuchs 2011).

Entgegen der geäußerten Bedenken wird die Gentherapie in der Anti-Aging-Forschung als ein sicheres Verfahren zur Telomerase-Aktivierung angesehen (Boccardi und Herbig 2012). Entsprechende Studien mit Mäusen haben vielversprechende Verjüngungseffekte bei diesen Tieren aufgezeigt wie in Kapitel 3.2.8 bereits dargestellt worden ist. Die Frage, die sich hierbei stellt, ist jedoch, inwieweit sich diese Ergebnisse auf den Menschen übertragen lassen. Lebewesen, die langlebiger sind als Mäuse, könnten hinsichtlich bösartiger Tumorerkrankungen ein anderes Risikoprofil aufweisen. Hinsichtlich der möglichen Wirkung und Sicherheit einer solchen Behandlung besteht bei Menschen ein hohes Maß an Unsicherheit. Für die Überprüfung der Sicherheit benötigt man daher eine Reihe weiterer Studien, die insbesondere auch an langlebigeren Säugetieren durchgeführt werden müssten (Boccardi und Herbig 2012). Auch wenn man annimmt, dass eine derartige Gentherapie bei Menschen ebenfalls in einer Aktivierung der Telomerase und damit in einer Verlängerung der Telomere resultieren würde, so gäbe es dennoch Unsicherheiten hinsichtlich der Auswirkungen einer Telomerase-Aktivierung und Telomerenverlängerung im menschlichen Organismus, insbesondere da die Bedeutung der Telomerenlänge für die Langlebigkeit noch nicht ausreichend erforscht wurde. Lange Telomere können auch hier nicht pauschal als etwas Positives und Kurze als etwas Negatives bewertet werden. Die Schlussfolgerung, dass lange Telomere in weißen Blutkörperchen zu einem gesunden, langen Leben führen und dem Alterungsprozess entgegenwirken können, erscheint in Anbetracht des Forschungsstandes daher zu einfach. Solche Annahmen führen dazu, dass der komplexe, multifaktoriell bedingte Prozess des Alterns allein auf einen Faktor, in diesem Fall die Telomere, reduziert wird.

Ein weiteres Risiko gentherapeutischer Verfahren wird darin gesehen, dass die Patient\*innen in diese neue Therapieform hohe Erwartungen und Hoffnungen setzen, die durch die Medien noch verstärkt werden, was zu starken Enttäuschungen führen kann, wenn die Behandlung einzelner Personen keinen Erfolg bringt oder sich Personen nach vorangehenden Untersuchungen nicht als geeignet für eine solche Therapieform erweisen (Hallek et al.1999).

Schließlich stellt sich hierbei die grundlegende Frage, ob ein solches gentherapeutisches Verfahren, mit dem die Telomerase zu Anti-Aging-Zwecken aktiviert werden soll, ethisch gerechtfertigt werden kann. Wie bereits erwähnt, ist die somatische Gentherapie für die Behandlung einer schwerwiegenden Erkrankung anerkannt, wenn es keine zufriedenstellende therapeutische Alternative gibt. Eine Verwendung der Gentherapie für die Beeinflussung

von Alterungsvorgängen oder gar für die Verlängerung des Lebens würde jedoch nicht in erster Linie der Behandlung einer Erkrankung dienen, sondern wäre eher eine Intervention zur Optimierung des Körpers. Es stellt sich daher die Frage, ob die Anwender\*innen diesem Verfahren mit den damit einhergehenden Risiken für einen solchen Zweck ausgesetzt werden sollten.

Ungeachtet aller Bedenken hat sich die Geschäftsführerin der amerikanischen biotechnologischen Firma *BioViva* im September 2015 auf eigenen Wunsch mehreren Injektionen zweier experimenteller Gentherapien unterzogen, die von ihrer Firma entwickelt wurden und zum einen auf die Aktivierung der Telomerase und zum anderen auf die Erhöhung der Muskelmasse abzielten (Grens 2016). Im April 2016 wurden die ersten Ergebnisse dieses Selbstversuchs veröffentlicht. Die Firma berichtete von einer Verlängerung der Telomere in den Leukozyten der Frau von 6,71 kb auf 7,33 kb innerhalb von sechs Monaten nach erfolgter Behandlung. Bereits dieses Ergebnis wurde als ein Erfolg im Kampf gegen den Alterungsprozess bezeichnet, da die Verlangsamung der Telomerenverkürzung einem Zugewinn an 20 Lebensjahren entspreche (Grens 2016). Mit ihrer Veröffentlichung sorgte die Amerikanerin für viel Aufsehen. Die Behandlung, der sie sich unterzog, ist dabei sehr umstritten, da zuvor nicht die erforderlichen präklinischen Studien durchgeführt wurden. Darüber hinaus wurde diese Studie nicht von der FDA autorisiert, weshalb die Amerikanerin ihre Behandlung in einer Klinik in Kolumbien durchführen ließ. Des Weiteren werden auch die von der Firma verwendeten Methoden zur Telomerenbestimmung wissenschaftlich angezweifelt (Mohammadi und Davis 2016). Zudem bleibt die Bedeutung der verlängerten Telomere und ihre Auswirkungen auf den Körper auch in diesem Fall unklar, so dass ebenfalls eine Gefährdung der Sicherheit und des Wohlergehens von Anwender\*innen befürchtet werden muss.

### **3.3.3 Gerechtigkeitsethische Risiken am Beispiel der Hormontherapie und Telomerenforschung**

Im Zusammenhang mit der Anti-Aging-Medizin werden neben möglichen Auswirkungen auf das Individuum ebenso mögliche gesamtgesellschaftliche Folgen des Anti-Agings befürchtet bzw. diskutiert. Für die ethische Bewertung altersbeeinflussender Eingriffe sind daher neben den individualethischen Risiken ebenfalls Risiken auf gesellschaftlicher Ebene von Bedeutung. Sie werden in diesem Kapitel thematisiert.

In der allgemeinen ethischen Debatte über Anti-Aging wurden in erster Linie allgemeine negative Folgen für die Gesellschaft diskutiert, die sich aus dem Erreichen einer radikalen Verlängerung der Lebenszeit ergeben könnten. Eine deutliche Verlängerung der Lebenszeit könnte dabei zu Veränderungen von gesellschaftlichen und familiären Strukturen führen, eine Herausforderung für das intergenerationelle Zusammenleben bedeuten sowie Organisationen in der Arbeitswelt und Aufstiegsmöglichkeiten jüngerer Generationen beeinflussen. Darüber hinaus wurde in diesem Zusammenhang häufig das Argument der globalen Über-

bevölkerung genannt (Ehni 2014; Eichinger und Bozzaro 2011). Ein uneingeschränktes Bevölkerungswachstum, das durch eine radikale Lebensverlängerung noch verstärkt werde, könnte zahlreiche Probleme mit sich bringen, z. B. die Schwierigkeit der Sicherstellung einer ausreichenden Nahrungsmittelproduktion, ausreichender Trinkwasser- oder Energieversorgung (z. B. Mineralöl), insbesondere im Hinblick auf begrenzte Ressourcen. Eine unbegrenzt ansteigende Bevölkerungszahl würde die Konkurrenz um diese Ressourcen noch verschärfen (Eichinger und Bozzaro 2011). Dies könnte wiederum zu gesellschaftlichen Konflikten bei der Ressourcenverteilung und einer zunehmenden Belastung der Umwelt führen (Hackler 2001; Eichinger und Bozzaro 2011). Der Aspekt der Überbevölkerung gehört damit zu den allgemeinen Risiken, die häufig im Zusammenhang mit dem Zukunftsszenario einer tatsächlichen Lebensverlängerung oder einer Abschaffung des Alterns mithilfe von Anti-Aging-Interventionen diskutiert werden. Angesichts der dürftigen wissenschaftlich-technischen Grundlagen und Erfolgsaussichten derzeitiger Anti-Aging-Maßnahmen scheinen diese gerechtigkeitsethischen Risiken, die sich auf das Zukunftsszenario der Lebensverlängerung beziehen jedoch übertrieben zu sein.

Obwohl die Verwendung von Hormonpräparaten und bisherigen Anwendungen aus der Telomerenforschung sowie auch eine Vielzahl weiterer angebotener Anti-Aging-Maßnahmen bislang keine radikale Lebensverlängerung bei Menschen zu bewirken vermochte, können bereits weniger invasive Anti-Aging-Ziele wie die Verlängerung der gesunden Lebensspanne und eine Kompression der Morbidität mit gerechtigkeitsethischen Risiken einhergehen (Spindler 2014; Olson 2008).

In der ethischen Anti-Aging-Debatte wurde auf gesellschaftlicher Ebene häufig die Problematik der Ressourcen des gesellschaftlichen Zusammenlebens thematisiert (Spindler 2014). In diesem Zusammenhang wurde auch der Aspekt der Überbevölkerung als Folge einer deutlichen Verlängerung der menschlichen Lebensspanne angesprochen sowie das damit zusammenhängende Problem begrenzter ökologischer und volkswirtschaftlicher Ressourcen, die Fragen nach der Verteilungsgerechtigkeit aufwerfen (Spindler 2014). Die im Zusammenhang mit der Anti-Aging-Medizin geäußerten gesellschaftlichen Risiken beziehen sich hauptsächlich auf Gerechtigkeitsfragen. Daher soll in diesem Kapitel insbesondere das Prinzip der Gerechtigkeit in den Vordergrund gestellt werden.

Die Literatur, die sich mit den ethischen Problemen der Anti-Aging-Medizin auf gesellschaftlicher Ebene befasst, bezieht sich dabei häufig auf die Frage des gerechten Zugangs zu den entsprechenden Interventionen und die befürchtete Verstärkung der sozialen und gesundheitlichen Ungleichheit im höheren Lebensalter (Ehni 2014; Stuckelberger 2008). Den Ausgangspunkt hierfür bildet die Auffassung, dass alle Menschen den gleichen moralischen Status besitzen und es daher die moralische Pflicht sei, diese Gleichheit der Menschen im gesellschaftlichen Zusammenleben zum Wohle aller zu verwirklichen (Spindler 2014). Das medizinethische Gerechtigkeitsprinzip fordert dabei eine gerechte Verteilung von Gesundheits-

leistungen. Es beinhaltet das Recht auf eine gleiche bzw. vergleichbare Behandlung in vergleichbaren Situationen. Eine große Bedeutung wird dem Prinzip der Gerechtigkeit dabei insbesondere bei Fragen um konkurrierende Interessen von Personen oder Gruppen im Zusammenhang mit begrenzten Ressourcen beigemessen (Droste et al. 2003).

Orientiert an Spindler (2014) sollen die gesellschaftlichen Risiken von Anti-Aging-Interventionen im Folgenden aufgeteilt werden in solche, die sich aus den möglichen Anwendungen der Hormontherapie und Telomerenforschung für die Verteilungsgerechtigkeit ergeben können, und solchen, die die Gleichberechtigung unterschiedlich alter Mitglieder einer Gesellschaft bedrohen.

### **3.3.3.1 Risiken für die Verteilungsgerechtigkeit am Beispiel der Hormontherapie und Telomerenforschung**

Die Verteilungsgerechtigkeit kann sich auf die Verteilung von Ressourcen wie Gesundheitsleistungen beziehen, die sich wiederum auf die Lebenserwartung auswirken. Dabei kann zwischen verschiedenen Bevölkerungsschichten oder Ländern, zwischen jüngeren und älteren Mitgliedern der Gesellschaft sowie zwischen aktuellen oder künftigen Generationen unterschieden werden (Spindler 2014). Als Problem wird häufig die ungleiche Verteilung der gesunden Lebenserwartung zwischen finanziell besser und schlechter gestellten Bevölkerungsschichten thematisiert. Dabei wird ein wesentliches Risiko des Anti-Agings häufig darin gesehen, dass es die bereits bestehende Ungleichverteilung der gesunden Lebenserwartung zwischen verschiedenen Gruppen einer Gesellschaft oder verschiedenen Gesellschaften noch verschärfe, insbesondere da in erster Linie sozioökonomisch besser gestellte Personen Zugang zu den privat zu finanzierenden Anti-Aging-Interventionen erhalten, die ohnehin schon eine durchschnittlich gesündere und längere Lebenserwartung aufweisen (Spindler 2014). Durch einen ungleichen Zugang zu Eingriffsmöglichkeiten in Alterungsprozesse könnte es daher zur Ausbildung unterschiedlich langlebiger sowie schnell bzw. langsam alternder gesellschaftlicher Gruppierungen kommen (Ehni 2014). Auch Eichinger und Bozzaro (2011) thematisieren die Problematik der Verteilungsgerechtigkeit und dabei das Risiko, dass sich durch einen ungleichen Zugang zu Anti-Aging-Interventionen die Kluft in der gesellschaftlichen Verteilung von Macht, Einfluss und Wohlstand noch verschärfe bis hin zu einer möglichen Ausbildung von Parallelgesellschaften und der Aufteilung der Gesellschaft in zwei entgegengesetzte Gruppierungen – die Gruppe der wohlhabenden, langlebigen und die der armen, „normalsterblichen“ Menschen. Obwohl wie bereits erwähnt eine tatsächliche Lebensverlängerung durch die bisher vorhandenen Anti-Aging-Interventionen nicht sicher angenommen werden kann, wobei die Telomerenbiologie wahrscheinlich noch eher dazu beitragen könnte als die Hormontherapie, kann jedoch ebenfalls eine Kompression der Morbidität zu einer Steigerung der gesunden Lebenserwartung führen. Auf globaler Ebene ist hierbei zu befürchten, dass ärmere Länder keinen Zugang zu diesen Maßnahmen erhalten, insbesondere da es hier häufig bereits an medizinischer Grundversorgung mangelt. Doch auch

Länder mit einer öffentlich geregelten Gesundheitsversorgung und sozialen Sicherungssystemen wie Deutschland können von diesem ungleichen Zugang zu altersbeeinflussenden Interventionen betroffen sein, insbesondere wenn diese nicht von den gesetzlichen Krankenkassen finanziert werden.

Neben diesem Aspekt der sozialen Ungleichheit wird zudem die gerechte Verteilung knapper medizinischer Güter thematisiert (Eichinger und Bozzaro 2011). Im Zusammenhang mit der Anti-Aging-Thematik wird hier das Risiko gesehen, dass mit der Einführung kostenintensiver Anti-Aging-Interventionen mit fragwürdiger Wirksamkeit und zahlreichen Nebenwirkungen wertvolle begrenzte Ressourcen verschwendet werden, die eher für bewährte Therapien verwendet werden sollten, da die Sicherstellung der medizinischen Grundversorgung Priorität habe. Insbesondere Anwendungen aus dem Bereich der Telomerenbiologie wie Telomer-Tests und vor allem die gentherapeutische Telomerase-Aktivierung zählen zu den Verfahren, die mit hohen Kosten verbunden sind. Aber auch die längerfristige Behandlung mit Hormonpräparaten oder dem Telomerase-Aktivator TA-65 können ebenso über einen längeren Zeitraum hohe Kosten verursachen. So kosten 90 Kapseln TA-65, von denen täglich eine eingenommen werden soll, zwischen 400 und 500 Euro (TA-65 Deutschland o.D.). Zudem ist insbesondere die Wirksamkeit der Hormonsubstitution zu Anti-Aging-Zwecken fraglich. In den meisten Studien konnten nur geringe günstige Effekte einer Behandlung, zugleich jedoch teilweise gravierende Nebenwirkungen wie eine Begünstigung für Krebs und kardiovaskuläre Erkrankungen aufgezeigt werden. Ebenso kann die Telomerase-Aktivierung, obwohl sie in Bezug auf eine mögliche Anti-Aging-Wirkung insgesamt vielversprechender erscheint als die Hormontherapie, mit Risiken wie der Krebsentstehung einhergehen. Durch das begünstigte Auftreten von Erkrankungen können zusätzliche Folgekosten für das Gesundheitssystem entstehen.

Wie bereits erwähnt wurde, kann man zudem nicht sicher davon ausgehen, dass Anti-Aging-Interventionen zu einer Zunahme der Lebensqualität und einer Kompression der von Krankheit geprägten Lebensspanne führen. Risiken bestehen hierbei daher nicht nur für einzelne Individuen, die unter den möglichen Einschränkungen der Lebensqualität zu leiden haben. Auf gesamtgesellschaftlicher Ebene wird ebenso die Zunahme von degenerativen Erkrankungen und Pflegebedürftigkeit im höheren Alter mit einer daraus folgenden zunehmenden Belastung des Gesundheitssystems befürchtet (Eichinger und Bozzaro 2011). Obwohl die Substitution mit Hormonen unter anderem das Ziel verfolgt, altersbedingten Beeinträchtigungen der Mobilität, die zu einer erhöhten Pflegebedürftigkeit führen können, durch günstige Beeinflussung des Muskel- und Knochenstoffwechsels entgegenzuwirken, was in einem verminderten Sturzrisiko resultieren könnte, zeigten sich in bislang durchgeführten Studien nur wenige Effekte. Durch Hormonpräparate können zudem vielmehr noch Erkrankungen wie Krebs verursacht werden. Die Einnahme von Hormonen oder Präparaten zur Telomerase-Aktivierung könnte daher eher das Risiko von Pflegebedürftigkeit im höheren Alter erhöhen sowie auch die damit zusammenhängenden Kosten für das Gesundheitssystem.



Am Beispiel der Hormontherapie und Telomerenforschung lässt sich daher aufzeigen, dass nicht nur zukunftsbezogene Anti-Aging-Ziele wie die deutliche Verlängerung der Lebensspanne Fragen der Zugangs- und Verteilungsgerechtigkeit aufwerfen und das damit zusammenhängende Risiko einer Verstärkung der sozialen Ungleichheit in sich bergen. Auch bereits angebotene oder erforschte Anti-Aging-Interventionen können Aspekte der Gerechtigkeit berühren. Dabei geht es nicht in erster Linie um die Frage nach der Wirksamkeit der Interventionen. Auch unter der Annahme, dass diese sogenannten Anti-Aging-Maßnahmen grundsätzlich wirksam und sicher wären und die angestrebten Ziele erfüllen könnten, gibt es dennoch Zweifel über einen gerechten Zugang zu diesen Mitteln (Ehni 2014). Wenn sie nur bestimmten Personen zugänglich sind, so dass diese ein gesünderes, aktiveres Leben bis ins hohe Alter führen können, während diese Möglichkeit anderen verwehrt bleibt, dann könnte dies ebenso zu einer Verschärfung der sozialen und gesundheitlichen Ungleichheit im Alter führen. Sowohl bei der Hormontherapie als auch bei Interventionen aus dem Bereich der Telomerenforschung lassen sich Beispiele für einen ungleichen Zugang zu Anti-Aging-Behandlungen aufzeigen. Ein unterschiedlicher Zugang zu Eingriffen in Alterungsvorgänge kann dabei verschiedene Gründe haben.

Von Bedeutung können hierbei z. B. finanzielle bzw. wirtschaftliche Faktoren sein. Kostspielige Eingriffe in Alterungsprozesse, die nicht über die sozialen Sicherungssysteme abgedeckt sind und von den Anwender\*innen selbst bezahlt werden müssen, stehen nur finanziell und wirtschaftlich besser gestellten Personen zur Verfügung, während sich wirtschaftlich schwächere diese Anwendungen nicht leisten können (Eichinger und Bozzaro 2011). Dadurch wird Kritiker\*innen zufolge eine „Luxusmedizin“ gefördert, von der nur wenige Bevölkerungsgruppen profitieren können, was wiederum die Ungleichheit in Bezug auf die Gesundheit im Alter sowie die Ungleichheit der Lebenserwartung noch verstärkt (Ehni 2014). Dieser wirtschaftliche Faktor tritt dabei besonders zutage, wenn die Kosten für angebotene medizinische Leistungen nicht von der öffentlichen Gesundheitsversorgung abgedeckt sind. Kosten für Anti-Aging-Anwendungen werden nicht von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen. Bei der Kostenübernahme einer Behandlung mit Hormonpräparaten ist die Indikation entscheidend. So werden Behandlungen von krankhaft bedingten Hormonmangelzuständen, die entsprechend der medizinischen Indikation behandlungsbedürftig sind, von der Krankenkasse finanziert (IWW 2018). Die Kosten für eine Behandlung mit Hormonpräparaten zu anderen Zwecken wie zur Beeinflussung von Alternsvorgängen müssen dagegen selbst getragen werden. Da die öffentliche Gesundheitsversorgung in erster Linie dazu dienen soll Erkrankungen zu erkennen, behandeln und Leiden zu lindern, gehen Anti-Aging-Interventionen über die vom Gesetzgeber als ausreichend und notwendig definierten Leistungen der GKV hinaus und sind daher privat zu bezahlen (Schweda et al. 2011). Als sogenannte IGe-Leistungen – individuelle Gesundheitsleistungen – werden Patient\*innen zahlreiche diagnostische, therapeutische oder präventive Interventionen angeboten, deren Kosten sie selbst tragen müssen, da sie nicht von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen werden (Petersen et al. 2009). So bieten einige Mediziner\*innen im Rahmen eines

„Anti-Aging-Checks“ als individuelle Gesundheitsleistung älteren Männern die Bestimmung ihrer Testosteronspiegel an, um über die Notwendigkeit einer Hormonsubstitution zur gesundheitlichen Vorsorge zu entscheiden, auch wenn diese Männer keine Beschwerden aufweisen, die auf einen Hormonmangel hindeuten würden. Ziel sei es, mithilfe dieser Hormonuntersuchung Informationen über den Status des Alterungsprozesses und Möglichkeiten der Gegensteuerung zu erhalten (Garrido et al. 2009). Bei beschwerdefreien Männern liegt jedoch kein medizinischer Grund für eine Hormonbestimmung vor und eine altersassoziierte Abnahme der Testosteronwerte hat allein keinen Krankheitswert, da erniedrigte Testosteronkonzentrationen im höheren Alter gegenüber den Werten bei jüngeren Menschen physiologisch sind. Die Entscheidung über eine Therapie sollte zudem nicht allein anhand eines Laborwertes getroffen werden (Garrido et al. 2009). Ähnliche Angebote zur Bestimmung von Hormonspiegeln gibt es auch für die weiblichen Sexualhormone bei Frauen nach der Menopause. So wird auch die Hormonbestimmung bei postmenopausalen Frauen, die keine Symptome aufweisen, als kritisch angesehen, da aus der alleinigen Bestimmung von Laborwerten ohne vorliegende Beschwerden keine Indikation für eine Behandlung mit Hormonen gestellt werden sollte (Petersen et al. 2009). Erniedrigte Hormonkonzentrationen ohne eindeutige Beschwerden haben keine therapeutische Konsequenz, zudem müssen individuelle, physiologische Schwankungsbreiten von Hormonkonzentrationen sowie die Risiken der Hormontherapie mitberücksichtigt werden (Petersen et al. 2009).

Auch die bereits vorhandenen Anwendungen der Telomerenforschung wie Telomer-Tests und Telomerase-Aktivatoren werden im Internet angeboten und müssen privat finanziert werden. Mit einem Preis zwischen 250 und 500 US-Dollar für einen Telomer-Test (Blackburn und Epel 2017) handelt es sich hierbei um kostspielige Interventionen, die allein schon aus finanziellen Gründen nicht für alle Menschen gleichermaßen erschwinglich sind.

Doch nicht nur innerhalb einer Gesellschaft kann es aus wirtschaftlichen Gründen einen ungerechten Zugang zu Eingriffen in Alterungsvorgänge geben. Auch auf globaler Ebene sind solche Ungleichheiten evident. So könnte es sein, dass Eingriffe in Alternsvorgänge zwar in Entwicklungsländern erforscht werden, dort jedoch aus Kostengründen für große Teile der Bevölkerung nicht verfügbar sind, wodurch die Unterschiede insbesondere hinsichtlich der Lebenserwartung zwischen Industrie- und Entwicklungsländern noch stärker in Erscheinung treten als sie ohnehin schon sind (Ehni 2014).

Neben wirtschaftlichen bzw. finanziellen Faktoren kann ein unterschiedlicher Zugang zu medizinischen Mitteln und Anwendungen auch aus gesetzlichen bzw. politischen Gründen durch z. B. international unterschiedlich geregelte Zulassungsbedingungen für medizinische Verfahren und Mittel bedingt sein. Die Verwendung von Hormonpräparaten zu Anti-Aging-Zwecken ist hierfür ein gutes Beispiel. Während DHEA in den USA als Nahrungsergänzungsmittel auf dem Markt frei verkäuflich und für jeden erwerbbar ist, wird das Prohormon in Deutschland und anderen europäischen Ländern als verschreibungspflichtiges Medikament geführt, wobei es kein zugelassenes medizinisches DHEA-Präparat in Deutschland gibt

(Arlt und Allolio 2013). Es stellt sich hierbei jedoch die Frage, ob ein unterschiedlicher Zugang auch zugleich einen ungerechten Zugang darstellt und ob in diesem Fall die europäischen Zugangsbeschränkungen nicht doch gerechtfertigt sind, insbesondere in Anbetracht der mit diesen Präparaten verbundenen medizinischen und individuaethischen Risiken. An dieser Stelle ist zudem das bereits genannte Beispiel der Amerikanerin Elizabeth Parrish und ihres Selbstversuchs mit einer genterapeutischen Telomerase-Aktivierung zu nennen. Da die rechtlichen Bestimmungen in den USA diese Anwendung nicht erlauben, erfolgte der Versuch in Kolumbien (Grens 2016; Mohammadi und Davis 2016). An diesem Beispiel wird deutlich, dass hier gesetzliche Beschränkungen einfach umgangen werden und international ungleiche gesetzliche Bestimmungen, die in anderen Ländern möglicherweise auch weniger streng kontrolliert werden, für eigene Interessen missbraucht werden. Neben den Risiken, denen sie sich selbst durch ein solches Vorgehen aussetzt, besteht jedoch ebenfalls das Risiko der Gefährdung anderer Personen, insbesondere wenn sie sich an diesem negativen Vorbild orientieren. Die Ergebnisse aus dem Selbstversuch einer einzigen Person sind, auch wenn sie vielversprechend klingen mögen, nicht aussagekräftig. Interessant zu erwähnen ist an dieser Stelle, dass bereits viele der im 19. und 20. Jahrhundert häufig ebenfalls in Selbstversuchen durchgeführten Verjüngungsexperimente sich als unwirksam herausstellten, obwohl die Personen, die sich diesen Behandlungen unterzogen, selbst von zahlreichen günstigen Effekten berichteten und von deren Wirkung überzeugt waren. Diese Wirkungen wurden dabei im Nachhinein häufig auf den Placeboeffekt zurückgeführt (Haycock 2008).

Ein ungleicher Zugang zu Interventionen in Alternsprozesse kann neben den genannten wirtschaftlichen und gesetzlichen Faktoren im Falle der Hormontherapie auch durch das Verschreibungsverhalten von Mediziner\*innen bedingt sein. Obwohl die Behandlung mit Testosteron-Präparaten entsprechend der medizinischen Indikation nur bei ca. 3 bis 5% der 60- bis 79jährigen Männer gerechtfertigt ist, stiegen die Zahlen an Verschreibungen in den letzten Jahren hauptsächlich in den USA, aber auch in Deutschland deutlich an. Dabei soll eine Vielzahl an Verschreibungen außerhalb der medizinisch anerkannten Indikation sowie ohne zuvor die individuellen Testosteronkonzentrationen im Körper bestimmt zu haben, vorgenommen worden sein (Baillargeon et al. 2013; Finkle et al. 2014; Burger 2016). Neben den medizinischen Risiken, die sich aus einem Verschreiben von Arzneimitteln außerhalb der von Zulassungsbehörden genehmigten Anwendungsbereiche ergeben können, kann ein solcher *off-label use* auch Risiken für die Gesellschaft mit sich bringen. Wenn die Kosten für diese von Mediziner\*innen verschriebenen Präparate von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen werden, obwohl die Indikation für diese Verschreibung möglicherweise nicht vorliegt oder zuvor nicht durch diagnostische Maßnahmen überprüft wurde, dann könnte dies zu einer zusätzlichen finanziellen Belastung der Krankenkassen und damit der Gesellschaft führen.

### 3.3.3.2 Risiken für die Gleichberechtigung der Mitglieder einer Gesellschaft am Beispiel der Hormontherapie und Telomerenforschung

Neben der Verteilungsgerechtigkeit lassen sich als weiteren Aspekt des Gerechtigkeitsprinzips die Risiken von Anti-Aging-Interventionen für die Gleichberechtigung der Mitglieder einer Gesellschaft identifizieren. Hierbei wird häufig das Risiko der Altersdiskriminierung genannt (Spindler 2014; Eichinger und Bozzaro 2011). So werde allein schon durch die Bezeichnung „Anti-Aging“ dem Altern der Kampf angesagt, was zu einer Abwertung der Lebensphase Alter und älterer Menschen führe (Eichinger und Bozzaro 2011). Anti-Aging hebe dabei insbesondere die negativen Aspekte des Alterns hervor und baue auf einem Defizitmodell des Alterns auf (Eichinger und Bozzaro 2011). Auch die Konzepte der Hormonsubstitution und Verlängerung der Telomerenlänge für die Beeinflussung von Alternsvorgängen beruhen auf Theorien, die das Altern als einen durch Abbau und Verlust gekennzeichneten Prozess betrachten. So geht das Konzept der Hormontherapie davon aus, dass die altersbedingt abnehmenden Hormonkonzentrationen im Körper zu Funktionseinbußen führen und die Substitution mit Hormonpräparaten diesen entgegenwirken soll. Das Konzept der Telomerenverlängerung sieht das Altern in einer zunehmenden Verkürzung bzw. einem Verlust von Telomeren begründet, wodurch die Zellen im Verlauf schließlich funktionsunfähig werden oder absterben. Die Anhäufung dieser seneszenten Zellen führt schließlich zu einer Alterung der Gewebe im Organismus, wodurch der Körper anfällig für Erkrankungen wird (Blackburn und Epel 2017). Der Verkürzung der Telomere wird daher eine eher negative Bedeutung zugesprochen, was sich z. B. auch in der Vermarktung von TA-65 widerspiegelt, während die Verlängerung und Erhaltung der Telomerenlänge durch z. B. eine Telomerase-Aktivierung den Zellen zu einem besseren, längeren Überleben und zur Erhaltung ihrer Funktionsfähigkeit verhelfen sollen (T.A.Sciences 2015c).

Des Weiteren ist die Befürchtung geäußert worden, dass Anti-Aging-Interventionen in verstärkten oder neuen Formen der Diskriminierung und Benachteiligung von Gruppen in der Gesellschaft resultieren könnten (Spindler 2014). Wenn das Altern und die in diesem Zusammenhang auftretenden Veränderungen wie z. B. die Wechseljahre der Frau von großen Teilen der Gesellschaft als behandlungsbedürftig und Alterungsvorgänge selbst als Ursprung zahlreicher medizinischer Risiken angesehen werden, dann könnte dies zur Abwertung der Lebensphase Alter und Diskriminierung älterer Personen führen (Ehni 2014). Es können hierbei negative Altersbilder entstehen, die sich sowohl auf die Individuen als auch auf die Gesellschaft und ihre Strukturen auswirken.

In einer Gesellschaft, in der die Leistungsfähigkeit ihrer Mitglieder im Vordergrund steht, könnte sich eine zunehmende Feindlichkeit gegenüber älteren Personen durchsetzen (Stuckelberger 2008). Der Nutzen älterer Menschen für die Gesellschaft könnte infrage gestellt werden. Durch einen zunehmenden Einfluss der Gesellschaft auf die Wahrnehmung und den Umgang mit der Lebensphase Alter könnte zudem der gesellschaftliche Druck auf ältere Personen steigen, sich Eingriffen in Alternsvorgänge zu unterziehen und damit ihre Pflicht

gegenüber der Gesellschaft zu leisten. Als Pflicht gegenüber der Gesellschaft könnte die Erhaltung der Gesundheit auch in hohem Alter angesehen werden, um die Kosten, die beispielsweise durch die Langzeitpflege älterer, gebrechlicher Menschen für das Gesundheitssystem entstehen, zu vermindern (Rippe 2008).

In der Diskussion um die Gewichtung von Gerechtigkeitsargumenten in der ethischen Bewertung des Anti-Aging wurde jedoch immer wieder angemerkt, dass die Legitimität der Anti-Aging-Forschung nicht davon abhängig gemacht werden kann, dass in einer Gesellschaft zunächst eine optimale Verteilungsgerechtigkeit vorliegen muss (Spindler 2014). Würden alle neuen technologischen Entwicklungen an die Bedingung der optimalen Verteilungsgerechtigkeit geknüpft, dann wäre wissenschaftlicher Fortschritt nahezu unmöglich. Die beschriebenen Verteilungsgerechtigkeiten sowie auch die erwähnten Probleme der Gleichberechtigung wie eine zunehmende Diskriminierung seien daher nicht grundsätzlich Argumente gegen Anti-Aging-Forschung, sondern vielmehr Argumente für das Bekämpfen bestehender Vorurteile sowie einer bestehenden Ungleichbehandlung und Ungleichverteilung (Spindler 2014).

### **3.3.4 Risiken einer Biomedikalisierung und Pathologisierung des Alterns**

Neben der Gefährdung der genannten medizinethischen Prinzipien werden auch Medikalisierung und Pathologisierung des Alterns durch Anti-Aging-Medizin kritisch diskutiert (Ehni 2014). Ausgehend von der allgemeinen ethischen Debatte sollen hier zunächst die Begriffe der Medikalisierung und Pathologisierung sowie deren Zusammenhang mit der Anti-Aging-Medizin erläutert werden. Anschließend sollen die Risiken dieser Prozesse auch hier anhand konkreter Beispiele aus den beiden Bereichen der Hormontherapie und Telomerenforschung erörtert werden.

Von Medikalisierung wird gesprochen, wenn die Medizin ihren Zuständigkeitsbereich auf gesellschaftliche Angelegenheiten und Lebensbereiche ausdehnt. Dabei werden Aspekte, Entwicklungen und Probleme des individuellen und gesellschaftlichen Lebens, die bislang nicht als medizinisches Problem angesehen wurden, zu einer medizinischen Angelegenheit deklariert, die mit medizinischen Mitteln behandelt werden sollte (Ehni 2014; Eichinger 2012). Die Medikalisierung des Alterns bezeichnet dabei einen Prozess, in dem das Altern und die Lebensphase Alter zu einer medizinischen Angelegenheit werden. Kritisiert wird hierbei insbesondere, dass in der biologisch-medizinischen Wissenschaft und Forschung negative Altersbilder vorherrschen und diese negative Sicht dazu beitrage, dass das Altern, das ursprünglich einen natürlichen, alle Menschen betreffenden Vorgang darstellt, zunehmend als ein medizinisches Problem angesehen wird, das medizinisch behandelt werden sollte. Es wird befürchtet, dass durch die Medikalisierung eine negative Wertung des Alterns noch verstärkt wird (Ehni 2014).

Sowohl die Anti-Aging-Medizin als auch die Biogerontologie verfolgen neben der Behandlung und Verhinderung altersassoziierter Erkrankungen auch das Ziel, den Alterungsprozess

selbst zu verlangsamen, zu verhindern oder zu behandeln (Ehni 2014; Stuckelberger 2008). Der Aspekt der Medikalisierung wird hier daher besonders deutlich. Indem die Anti-Aging-Medizin ihren Anwender\*innen in Aussicht stellt, dass das Altern und die damit einhergehenden Beeinträchtigungen nicht einfach als unausweichlich akzeptiert werden müssen, sondern medizinisch beeinflusst werden können, fördert sie den Prozess der Medikalisierung des Alterns (Eichinger 2012). Kritiker\*innen des Anti-Agings sehen medizinische Interventionen zur Beeinflussung von Alternsvorgängen, insbesondere im Sinne einer Verhinderung oder Abschaffung des Alterns, im Konflikt mit den traditionellen Zielen der Medizin und als Überschreitung des ärztlichen Zuständigkeitsbereiches (Maio 2006; Eichinger 2011). Die Medikalisierung wird daher als eine Strategie angesehen, die das medizinische Gebiet zu erweitern und Anti-Aging als Medizin zu legitimieren beabsichtigt (Eichinger 2011).

Die Anti-Aging-Medizin bezieht sich ebenfalls auf ein Defizitmodell des Alterns (Eichinger 2013). Das Altern wird hierbei in erster Linie als degenerativer Prozess angesehen, der durch einen Funktionsverlust gekennzeichnet ist (Ehni 2014), wodurch es eine negative Wertung erhält. Der Alternsprozess wird dabei von einigen Anti-Aging-Befürworter\*innen selbst als etwas „Krankhaftes“ bzw. „Pathologisches“ betrachtet, das behandlungsbedürftig erscheint (Eichinger 2012). Diese Pathologisierung des Alterns dient damit ebenfalls als Argument und Rechtfertigung für die Anti-Aging-Medizin, da das Altern hierbei einen Krankheitswert erhält und seine Behandlung zu einer ärztlichen Aufgabe deklariert wird (Eichinger 2012). Andere Anti-Aging-Befürworter\*innen vergleichen das Altern zwar nicht mit einer Krankheit, sondern bezeichnen es als einen natürlichen Vorgang, der jedoch mit einer Reihe von Beeinträchtigungen und Krankheiten einhergeht und dadurch von Leid und Schmerzen getrübt ist (Spindler 2014; Mykytyn 2008). In der Medizin stellen das Altern und das hohe Alter zudem relevante Risikofaktoren für das Auftreten bestimmter Erkrankungen dar (Ehni 2014; Herold 2019; Rippe 2008), so dass sich auch aus diesen Ansichten eine medizinisch begründete Notwendigkeit der Beeinflussung von Alternsvorgängen ableiten lässt.

Eine Gegenposition zu dieser Medikalisierung und Pathologisierung des Alterns bildet die sogenannte *natural-law*-Perspektive, deren Befürworter\*innen das Altern als natürlichen Bestandteil des menschlichen Lebenszyklus betrachten (Spindler 2014). Die altersassoziierten körperlichen Veränderungen stellen nach diesem Ansatz keine pathologischen Normabweichungen dar, die medizinisch behandelt werden müssen. Altern ist hier insbesondere für die Persönlichkeitsentwicklung und persönliche Reifung von Bedeutung und führe zu einem Zugewinn an Lebensweisheit (Spindler 2014). Befürworter\*innen dieser Position sehen Anti-Aging daher als unnatürlich und als Bedrohung der menschlichen Natur an (Rüegger 2009). Für Rüegger (2009) ist gerade der Wunsch nach einer Nichtalterung pathologisch und nicht das Altern selbst, das einen natürlichen Entwicklungsprozess darstelle.

Auch Eichinger (2013) sieht die Anti-Aging-Medizin als Beispiel für eine Ausweitung des medizinischen Feldes an. Dabei unterscheidet er drei Formen von Strategien, mit denen versucht wird, Anti-Aging als medizinische Tätigkeit zu legitimieren. Bei der medikalisierenden

Form werden medizinische Maßnahmen auf Bereiche ausgeweitet, die bislang nicht zum Spektrum ärztlicher Tätigkeit gehörten und die nicht die klassischen medizinischen Ziele der Therapie von Erkrankungen umfassen. Die Medikalisierung wird hierbei nicht als krankheitsbezogen, sondern wunschbezogen angesehen. Es werden neue Ziele jenseits der Krankheitsbehandlung verfolgt. So wird die Anti-Aging-Medizin bei dieser Form als wunscherfüllende Dienstleistung angesehen, die altersbedingte Einschränkungen lindern und das Altern erleichtern soll.

Davon unterscheidet Eichinger (2013) die pathologisierende Form der Ausweitung, bei der das Ziel der Krankheitsbekämpfung die Legitimationsgrundlage für medizinisches Handeln bildet. Hierbei werden Prozesse wie das Altern, die bislang nicht als krankhaft, sondern als normal oder natürlich galten, selbst als Krankheit interpretiert, um Anti-Aging-Medizin als ärztliche Aufgabe legitimieren zu können. Als dritte Form beschreibt Eichinger (2013) den präventivmedizinischen Ansatz der Anti-Aging-Medizin. Hierbei wird das Ziel verfolgt, altersbedingten Erscheinungen und Einschränkungen vorzubeugen. Das Altern wird hierbei als Hauptrisikofaktor für altersassoziierte Erkrankungen angesehen.

Am Beispiel der Hormontherapie lassen sich die Medikalisierung und Pathologisierung des Alterns besonders gut aufzeigen. Wie bereits beschrieben, basiert die Behandlung mit Hormonpräparaten zu Anti-Aging-Zwecken auf der Annahme, dass die altersbedingte Abnahme bestimmter Hormonspiegel in einem kausalen Zusammenhang zum Alterungsprozess stehe und bestimmte Erscheinungen des höheren Alters sowie das Auftreten altersassoziierte Erkrankungen begünstigen kann. Vorbild hierfür war die Beobachtung, dass krankhaft bedingte Hormonmangelzustände zu einer Reihe von Beschwerden und Erscheinungen führen, die ebenfalls in höherem Alter beobachtet wurden. Da eine Behandlung krankheitsbedingter Hormonmangelzustände mit Hormonpräparaten die damit einhergehenden Beschwerden lindern oder sogar rückgängig machen kann, entwickelte sich das Bestreben, ältere Personen, die ein alterskorreliertes Absinken ihrer Hormonspiegel aufweisen, ebenfalls mit Hormonpräparaten zu behandeln und dadurch die Erscheinungen des Alterns oder den Alterungsprozess insgesamt zu mildern, hinauszuzögern oder zu verhindern (Rudman et al. 1990; Samaras et al. 2014).

Hier wird die Behandlung von ursprünglich krankheitsbedingten Mangelzuständen mit medizinischen Präparaten auf die Lebensphase des Alters ausgeweitet. Indem die altersassoziierte Abnahme der Hormonkonzentrationen bei älteren Menschen als ein Mangelzustand bezeichnet oder diesem gleichgesetzt wird und damit behandlungsbedürftig erscheint, wird nicht nur eine Medikalisierung, sondern ebenfalls eine Pathologisierung der altersbedingt abnehmenden Hormonkonzentrationen vorgenommen. Auch die Erforschung möglicher Zusammenhänge zwischen dem Absinken der Hormonkonzentrationen mit dem Lebensalter und diversen altersassoziierten Erkrankungen und Alterserscheinungen verdeutlicht die Medikalisierung und Pathologisierung in diesem Bereich. Die Behandlung von Frauen in den

Wechseljahren mit Östrogen- und Gestagenpräparaten ist ein gutes Beispiel für diesen Prozess, bei dem die Medizin ihren Einfluss auf einen natürlicherweise bei allen Frauen eintretenden Lebensabschnitt ausdehnt (Rippe 2008). Ziel der Hormontherapie in den Wechseljahren der Frau war dabei neben der Behandlung typischer klimakterischer Beschwerden insbesondere die Steigerung der Lebensqualität und Vitalität der alternden Frau und das Vorbeugen bestimmter altersassoziierter Erkrankungen (Watkins 2007). Östrogenpräparate sollten daher nicht einigen wenigen Frauen mit Beschwerden, sondern grundsätzlich allen älteren Frauen als Anti-Aging-Mittel von Nutzen sein. Dies führte zu einer Pathologisierung der Wechseljahre. Eine gesamte Lebensphase wurde damit allein auf die Abnahme der Östrogenkonzentration reduziert, die in diesem Kontext zudem eine negative Wertung erhielt (Rippe 2008). Zu den problematischen Aspekten der Pathologisierung gehört, dass man sich hierbei hauptsächlich auf medikamentöse Therapien konzentriert wie bei diesem Beispiel auf die Behandlung mit Hormonpräparaten. Eichinger (2013) kritisiert, dass dieser vermeintlich einfache Weg auf Kosten schlechter bezahlter Alternativen geschieht wie beispielsweise Therapiegespräche, die jedoch weitaus risikoärmer sind. Auch im Zusammenhang mit der Medikalisierung wird bezweifelt, dass eine rein medizinische Behandlung des Alterns sich dafür eignet, die im Zusammenhang mit dem Altern auftretenden Probleme zu bewältigen (Eichinger und Bozzaro 2011). Wenn hier medizinische Mittel eine rasche Wirkung zur Problemlösung versprechen, besteht die Gefahr, dass die wirklichen Hintergründe einer schwierigen Lebenssituation, die sich nicht mit Medikamenten behandeln lassen, keine Beachtung finden (Eichinger 2013). In Bezug auf Anti-Aging bezweifelt Eichinger (2013), dass die äußerlichen Erscheinungen des Alterns das wahre Problem darstellen. Es seien eher die negative Einstellung zum und Unzufriedenheit mit dem Altern (Eichinger 2013).

Auch bei der Verwendung der Telomere und Telomerase für Anti-Aging-Zwecke lässt sich der Prozess der Medikalisierung des Alterns beobachten. Kurze Telomere und Telomerenverkürzung werden mit dem Alterungsprozess sowie mit einer Reihe an altersassozierten Erkrankungen in Zusammenhang gebracht. Die Telomerenlänge wird daher als Indikator für den Gesundheitszustand erachtet und als Biomarker fürs Altern vorgeschlagen (Blackburn und Epel 2017). Telomer-Tests, bei denen die Telomerenlänge der Blutzellen in Blutproben bestimmt wird, sollen das biologische Alter und das Risiko für das Auftreten altersassoziierter Erkrankungen vorhersagen können. Anwender\*innen erhalten hierbei Informationen über den aus der Blutprobe ermittelten Anteil kritisch kurzer Telomere und das sich daraus ergebende biologische Alter sowie Empfehlungen zur Beeinflussung und Verbesserung der Telomerenlänge und des individuellen Gesundheitszustandes (Leslie 2011; Wolinsky et al. 2011). Damit wird ähnlich wie die alterskorrelierte Abnahme der Hormonspiegel eine kurze Telomerenlänge eher negativ oder sogar als etwas Krankhaftes bewertet, das behandelt werden sollte. Der biologische Vorgang der Telomerenverkürzung, der bei der Zellteilung natürlicherweise auftritt und zudem sogar einen Schutzmechanismus gegen die Zellentartung darstellt (Blackburn und Epel 2017), wird hier pathologisiert. Problematisch ist es hierbei, dass aus der Telomerenlänge in ein paar wenigen Tropfen Blut auf den Gesundheitszustand



des gesamten Organismus geschlossen wird, insbesondere da die Telomerenlänge durch zahlreiche Faktoren beeinflusst werden und individuellen Schwankungen unterliegen kann. So handelt es sich bei der ermittelten Telomerenlänge in diesen Tests lediglich um einen statistischen Wert, von dem man keinesfalls sicher auf die künftige Gesundheit oder Langlebigkeit schließen kann. Laut Blackburn und Epel (2017) sind Einzelmessungen hier nicht sehr aussagekräftig, genauer wäre eine Beobachtung der Entwicklung der Telomerenlänge über einen bestimmten Zeitraum.

Sowohl bei der Hormontherapie als auch bei den Telomerase-Aktivatoren und Telomer-Tests darf das ökonomische Interesse nicht außer Acht gelassen werden. In der Diskussion um die Medikalisierung diverser Lebensbereiche wird häufig kritisiert, dass mit dem Zugesinn an neuen medizinischen Möglichkeiten durch den wissenschaftlichen Fortschritt in erster Linie ökonomische Interessen und nicht das Patient\*innenwohl im Vordergrund stehen (Ehni 2014). Auch bei der Pathologisierung wird das Problem gesehen, dass hier ebenfalls das wirtschaftliche Interesse vorrangig ist und medizinische Aspekte eine eher untergeordnete Rolle spielen (Eichinger 2013).

Zudem werden insbesondere im Zusammenhang mit der Pathologisierung Risiken für das Selbstbild befürchtet. So führt die Pathologisierung des Alterns zu einer negativen Betrachtungsweise der Lebensphase Alter, da das Altern als ein degenerativer und defizitärer Vorgang angesehen wird. Dies begünstigt die Entstehung negativer Altersbilder und Vorurteile gegen den Alterungsprozess und gegen ältere Menschen, was in einer Diskriminierung und einem gesellschaftlichen Ausschluss älterer Menschen resultieren kann (Ehni 2014) sowie einer zunehmenden Intoleranz gegenüber alten Menschen (Eichinger und Bozzaro 2011). Diese negative Sicht des Alters und die gleichzeitige Idealisierung von Begriffen wie Vitalität, Leistungsfähigkeit und Jugendlichkeit können dabei nicht nur zu einer Abwertung des Alternsprozesses, sondern auch zu einer Abwertung älterer Menschen führen (Eichinger und Bozzaro 2011). Diejenigen, die dabei nicht dem Ideal von Jugendlichkeit und Vitalität entsprechen oder dieses anstreben, könnten soziale Nachteile erfahren (Rippe 2008). Doch nicht nur die von der Gesellschaft ausgehende Meinung über das Altern und der Umgang mit der Lebensphase des Alters können sich gravierend ändern, negative Altersbilder können auch die individuelle Sicht auf den eigenen Alterungsprozess gravierend beeinflussen. Die Lebensphase des Alters könnte ihren Sinn verlieren, so dass sich ältere Menschen durch die negativen Altersbilder nutzlos oder minderwertig fühlen oder so behandelt werden und sich dadurch gezwungen fühlen könnten, hohe Summen für wirkungslose oder potentiell gesundheitsschädigende Mittel auszugeben (Ehni 2014). Auch Eichinger und Bozzaro (2011) beschreiben als mögliche Auswirkung dieser altersabwertenden Ideale einen zunehmenden Konformitätsdruck, dem sich ältere Menschen ausgesetzt fühlen könnten, so dass sie sich dadurch verpflichtet fühlen, die bislang als normal empfundene Lebensphase optimieren zu müssen. Sie könnten sich dabei beispielsweise gezwungen fühlen, teure Telomer-Tests vorzunehmen, deren Aussagekraft umstritten ist, wobei ein negatives Ergebnis wiederum den

Druck auf die Individuen erhöhen könnte, etwas gegen die Telomerenverkürzung zu unternehmen und beispielsweise Telomerase-Aktivatoren zu kaufen. Eichinger (2013) spricht daher von einer belastenden Wirkung der Pathologisierung auf Betroffene. Krankheit wirkt sich zudem häufig stigmatisierend aus (Eichinger 2013).

Auch unter den gesellschaftlichen Risiken lässt sich eine Verbindung zur Medikalisierung und Pathologisierung des Alterns herstellen. So kann eine negative Sicht des Alterns, die durch den Prozess der Medikalisierung und Pathologisierung begünstigt wird, nicht nur die individuelle Sicht auf das eigene Altern, sondern ebenso die Gesellschaft beeinflussen. Insbesondere eine stark leistungsorientierte Gesellschaft könnte den Wert des Alterns und älterer Menschen sowie deren Nutzen für die Gesellschaft als gering erachten und dadurch den Druck auf ihre Mitglieder erhöhen, sich altersverbessernden oder verjüngenden Eingriffen zu unterziehen. Zudem wird eine stärkere Aufspaltung der Gesellschaft in verschiedene Gruppierungen befürchtet mit einer Zunahme der sozialen Ungleichheit sowie einer möglichen Diskriminierung und einem gesellschaftlichen Ausschluss bestimmter Gruppen, wie beispielsweise älteren Menschen oder derjenigen, die sich altersbeeinflussenden Maßnahmen nicht unterziehen wollen oder können. Im Zusammenhang mit der Medikalisierung des Alterns ist daher der Aspekt der sozialen Gerechtigkeit von entscheidender Bedeutung (Ehni 2014). Es wird befürchtet, dass die Medikalisierung und Pathologisierung des Alterns mit sozialen und politischen Nachteilen sowie mit einer zunehmenden Intoleranz in der Gesellschaft einhergehen kann (Spindler 2014).

## 4 Diskussion

### 4.1 Prinzipien der Risiko-Nutzen-Abwägung

Am Beispiel der Hormontherapie und der Telomerenforschung wurden anhand des aktuellen Forschungsstandes mögliche Chancen für die Beeinflussung des Alterns und die damit einhergehenden Risiken aufgezeigt. Es stellt sich nun die Frage, wie diese Chancen und Risiken gegeneinander abgewogen und ethisch bewertet werden können, um eine Entscheidungsfindung zu ermöglichen. Wie im Methodenteil dargestellt, haben in der ethischen Diskussion um die Auswirkungen einer medizinischen Technologie und ihrer Bewertung die vier klassischen Prinzipien nach Beauchamp und Childress (2001), das Prinzip des Wohlergehens, das Prinzip des Nichtschadens, das Prinzip der Autonomie und das Prinzip der Gerechtigkeit Bedeutung erlangt. Auch in dieser Arbeit wurde bei der Darstellung der Risiken möglicher Anti-Aging-Anwendungen aus den beiden genannten Forschungsbereichen (Kapitel 3.3) Bezug auf diese medizinethischen Prinzipien genommen.

Für die Abwägung der Chancen und Risiken eines Verfahrens formuliert Ove Hansson (2004) das Grundprinzip der Risiko-Nutzen-Abwägung (*basic risk-weighing principle*), auf welches ich in dieser Arbeit bei der Abwägung der Chancen und Risiken ebenfalls Bezug nehmen werde. Dieses Grundprinzip sagt aus, dass ein Risiko eines Verfahrens nur unter der Voraussetzung akzeptiert werden kann, dass der Nutzen überwiegt (Ove Hansson 2004). Laut Ove Hansson (2004) ist dieses Grundprinzip jedoch für eine Entscheidungsfindung nicht genug konkretisiert, da hierbei lediglich der größere Nutzen zählt, jedoch nicht zwischen verschiedenen hohen Risiken unterschieden wird. So kann es zwei alternative Behandlungen mit gleichem Nutzen geben, bei denen die Risiken jedoch unterschiedlich hoch sind. Wenn der Nutzen jedoch bei beiden Behandlungen größer ist als das jeweilige Risiko, so wären nach dem *basic risk weighing principle* beide Therapien zumutbar, auch wenn die eine Behandlung mit höheren Risiken einhergeht als die andere. Es ist daher bei der Bewertung einer Technologie ebenso von Bedeutung, dass bei mehreren Alternativen nicht nur jede Alternative für sich hinsichtlich ihres Nutzens und Risiken abgeschätzt, sondern auch zwischen verschiedenen Alternativen abgewogen wird. Vorzuziehen wäre hierbei die Alternative mit dem höheren bzw. höchsten Nutzen und dem niedrigsten Risiko (Ove Hansson 2004).

Bei der Risiko-Nutzen-Abwägung ist ebenfalls von Bedeutung, dass sowohl die Risiken als auch die Chancen eines Verfahrens jeweils unterschiedliche Personen, Personengruppen oder ganze Gesellschaften betreffen können. So können bestimmte Personen, die an einer Studie teilnehmen, bestimmten Risiken ausgesetzt werden, ohne dabei selbst von den Ergebnissen zu profitieren, sondern z. B. erst künftige Patient\*innen. Dabei stellt sich die Frage, ob es erlaubt sein kann, den Nutzen für eine Person gegen die Risiken, die sich für eine andere Person ergeben, abzuwägen. Ausgehend von dieser Frage lässt sich das *basic risk-*

*weighing principle* auf unterschiedliche Arten anwenden, so dass Ove Hansson (2004) dabei zwischen dem *individualist risk-weighing principle* (individualistisches Prinzip der Risiko-Nutzen-Abwägung), dem *collectivist risk-weighing principle* (kollektivistisches Prinzip der Risiko-Nutzen-Abwägung) und dem *hybrid risk-weighing principle* differenziert.

Das individualistische Prinzip richtet sich dabei nach dem Grundsatz, dass es moralisch unzulässig ist, eine Person und deren Interessen zum Wohle einer größeren Gemeinschaft zu opfern, indem sie bestimmten Risiken ausgesetzt wird. Nach diesem Prinzip ist ein Verfahren nur dann akzeptabel, wenn die Chancen für jede einzelne Person dabei größer sind als das jeweilige Risiko für diese Person. Dieses Prinzip stellt daher einen deutlichen Kontrast zu dem kollektivistischen Prinzip dar, bei dem lediglich die Gesamtheit der Chancen die Summe der Risiken insgesamt überwiegen soll (Ove Hansson 2004). Hierbei wird jedoch nicht beachtet, dass ein Verfahren gravierende Risiken für einzelne Individuen beinhalten kann, während eine große Masse profitiert. Kritiker\*innen des individualistischen Ansatzes beziehen sich darauf, dass bei einem solchen Vorgehen wichtige Studien verhindert werden, die für den medizinischen Fortschritt von Bedeutung wären. Sie fordern, dass die freiwillige Entscheidung sich aus altruistischen Motiven einem Risiko zum Wohle anderer auszusetzen, akzeptiert werden sollte (Ove Hansson 2004). So ist auch laut Nida-Rümelin (1996) die freiwillige Entscheidung von Personen, die sich beispielsweise in Notfallsituationen lebensbedrohlichen Risiken aussetzen, um vielen anderen das Leben zu retten, moralisch zulässig. Entscheidend hierbei ist jedoch die Freiwilligkeit, da es unzulässig ist, anderen diese Risiken gegen ihren Willen aufzubürden. Hierbei gilt es den ethisch entscheidenden Unterschied zu beachten, ob das Entscheidungen treffende Individuum für sich selbst entscheidet oder die gleiche Entscheidung für andere Personen trifft (Nida-Rümelin 1996).

Bei der dritten Variante der Risiko-und-Nutzen-Abwägung, dem *hybrid risk-weighing principle*, sind die Gesamtheit der Nutzen wie bei dem kollektivistischen Prinzip, jedoch die Risiken jeder einzelnen Person entsprechend dem individualistischen Prinzip von Bedeutung (Ove Hansson 2004). Das bedeutet, dass nach diesem Prinzip ein Verfahren akzeptabel ist, wenn die Gesamtheit der Chancen größer ist als das Risiko für jede Person, die sich dem Verfahren aussetzt. Dabei wird durchaus in Kauf genommen, dass bestimmte Personen möglicherweise nicht selbst von dem Verfahren profitieren, jedoch dürfen sie nicht unzumutbaren Risiken ausgesetzt werden. Das *hybrid risk-weighing principle* versucht dabei einige Vorzüge des individualistischen Prinzips mit denen des kollektivistischen zu einem Kompromiss zu verbinden (Ove Hansson 2004). Obwohl in vielen Bereichen wie z. B. in der Wirtschaft Nutzen-Risiko-Abwägungen nach dem kollektivistischen Prinzip erfolgen, hat sich insbesondere in der medizinischen Forschung und Praxis das individualistische Prinzip durchgesetzt (Ove Hansson 2004). In klinischen Studien soll damit verhindert werden, dass die Interessen von Individuen für ein größeres kollektives Wohl geopfert werden, wie es bei dem kollektivistischen Prinzip der Fall wäre. So wären nach dem kollektivistischen Prinzip auch Anti-Aging-Anwendungen vertretbar, die den Anwender\*innen persönlich wenig Nutzen bringen, insgesamt jedoch ei-

ner Vielzahl von Personen wie zum Beispiel den Anbietenden, Mediziner\*innen, Forschenden, Unternehmen oder der Gesellschaft wirtschaftliche Vorteile bringen, auch wenn dies bedeutet, dass einige Anwender\*innen möglicherweise gravierenden Risiken ausgesetzt sind. Ein anderes Beispiel für das kollektivistische Prinzip wäre, dass Individuen sich in wissenschaftlichen Studien riskanten Anwendungen aussetzen, sie persönlich hierbei keinen Nutzen haben, aus dieser Forschung jedoch wertvolle Erkenntnisse für zukünftige Forschung und die Beeinflussung des Alterns gewonnen werden. Da ein solches Vorgehen jedoch moralisch unzumutbar ist, orientiert man sich in klinischen Studien an dem individualistischen Prinzip oder auch der hybriden Form der Risiko-Nutzen-Abwägung. Hierzu zählen zum Beispiel Studien mit gesunden, freiwilligen Personen, um die pharmakokinetischen Eigenschaften von Medikamenten zu testen. Dabei nehmen die Personen freiwillig bestimmte geringe Risiken für einen größeren gesamtgesellschaftlichen Nutzen in Kauf, auch wenn sie selbst keine persönlichen Vorteile haben (Ove hansson 2004). Diese Prinzipien sollen in der folgenden Risiko-Nutzen-Abwägung der beiden Verfahren zur Einflussnahme auf Alternsprozesse Beachtung finden.

Das Grundprinzip der Nutzen-Risiko-Abwägung nach Hansson trifft eine Aussage zu der Akzeptabilität bzw. Zumutbarkeit eines Risikos. Neben dem Kriterium eines größeren Nutzens sind in der Literatur noch weitere Faktoren diskutiert worden, die für die Bewertung von Risiken hinsichtlich ihrer Zumutbarkeit von Bedeutung sein können (Düwell 2008). Hierzu zählt die Frage, ob eine Intervention und die damit einhergehenden negativen Auswirkungen reversibel oder irreversibel sind. Als weiterer Faktor wird das Vorliegen weniger riskanter Alternativen genannt, mit denen die gleichen Ergebnisse erreicht werden können. Des Weiteren stellt sich die Frage, wie bedeutend das angestrebte Ziel für die individuelle Gesundheit und Umwelt ist. Schließlich ist hierbei auch das Ausmaß der Unsicherheit hinsichtlich der Folgen einer Technologie von Bedeutung (Düwell 2008). Die Anwendung einer medizinischen Technologie, deren Nebenwirkungen und Risiken irreversibel sind, für die es weniger riskante und ebenso effektive Alternativen gibt und bei der die Unwissenheit und Unsicherheit bezüglich der Folgen sehr hoch sind, wäre demnach nicht wünschenswert bzw. unzumutbar und müsste sehr kritisch bewertet werden. Für die Bewertung der Anti-Aging-Verfahren in dieser Arbeit sind diese Kriterien für die Zumutbarkeit von Risiken neben den genannten Prinzipien ebenfalls von Bedeutung und werden bei der Abwägung thematisiert.

Schließlich ist zu der Risiko-Nutzen-Analyse noch zu erwähnen, dass es sich hierbei um einen problematischen Begriff handelt. Mit der Abwägung von Nutzen und Risiko werden zwei Begriffe auf eine Ebene gestellt, die eigentlich nicht direkt miteinander vergleichbar sind (Ove hansson 2004; Maio 2002). So handelt es sich bei dem Begriff des Nutzens um eine reelle, substanzielle Größe, während der Begriff des Risikos die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Schadens umfasst. Bei der Abwägung von Nutzen und Risiken wird demnach ein tatsächlicher, nachweisbarer Sachverhalt mit einer Wahrscheinlichkeit verglichen (Maio 2002). Wie im Methodenteil erwähnt legt der Begriff des Nutzens nach dieser Defini-

tion nahe, dass die günstigen Auswirkungen einer Technologie sicher eintreten werden, während bei dem Begriff des Risikos eine gewisse Unsicherheit hinsichtlich der Auswirkungen besteht. Zudem umfasst die Wahrscheinlichkeit im Hinblick auf den Risikobegriff nicht nur statistisch ermittelte Werte, sondern ebenso eine subjektive Komponente, die sich aus verschiedenen individuellen Annahmen und Vermutungen ergeben kann (Maio 2002). Obwohl sich die Bezeichnung der Risiko-Nutzen-Analyse allgemein durchgesetzt hat, wäre es daher genauer, zwischen Risiken und Chancen sowie zwischen Nutzen und Schaden abzuwägen (Ove hansson 2004). Bei der Hormontherapie und der Telomerenforschung ist dieser Aspekt von Bedeutung, da bei den hier erforschten Praktiken zur Beeinflussung von Alternsvorgängen nicht nur eine Unsicherheit bezüglich der Risiken besteht, sondern auch hinsichtlich des Nutzens. Es wird in dieser Arbeit daher von einer Abwägung der Chancen und Risiken gesprochen.

Neben dieser Problematik stellt sich zudem generell die Frage, wie bzw. nach welchem Maßstab bestimmte Risiken gegen bestimmte Chancen abgewogen werden oder ebenso bestimmte Risiken miteinander verglichen werden können, da diese ein unterschiedliches Ausmaß und einen unterschiedlichen Wert haben können. Wie lässt sich beispielsweise die Linderung von Hitzewallungen in den Wechseljahren gegen ein erhöhtes Risiko für das Erleiden eines Herzinfarktes und Brustkrebs abwägen? Oder wie lassen sich verschiedene Risiken miteinander vergleichen, um sich für das geringere Risiko zu entscheiden? Eine Bewertungsmöglichkeit wäre hierbei die Bezugnahme auf die Grundbedürfnisse und Individualrechte von Menschen. Risiken, die eher Grundbedürfnisse oder Individualrechte gefährden, müssten demnach als schwerwiegender und problematischer betrachtet werden (Maio 2002).

Eine entscheidende Rolle für die Bewertung einer Technologie hinsichtlich der Chancen und Risiken spielt zudem die subjektive Wahrnehmung jedes Individuums. Das Ausmaß eines Schadens lässt sich nicht bestimmen, wenn die subjektive Wahrnehmung des Schadens nicht mitberücksichtigt wird. Ob ein Risiko als größer und schwerwiegender gegenüber einem anderen angesehen wird, hängt zum großen Teil daher von der persönlichen Einstellung und Wahrnehmung jedes einzelnen ab (Maio 2002). Die Wahrnehmung von Risiken kann dabei von vielen verschiedenen sozialen und kulturellen Einflüssen, aber auch von diversen politischen, finanziellen und wirtschaftlichen Interessen geprägt sein. Einen großen Einfluss haben z. B. die Medien, die häufig nur bestimmte Teilaspekte der Wirklichkeit, die für sie von Interesse sind, aufnehmen und verstärken (Maio 2002). Doch auch die Wahrnehmung von Wissenschaftler\*innen ist nicht rein objektiv, obwohl in der Forschung Risiken in der Regel anhand von errechneten Wahrscheinlichkeiten angegeben werden. Studien haben ergeben, dass Forschende nicht selten Risiken einer Studie optimistischer einschätzen als sie tatsächlich sind. Die subjektive Risikowahrnehmung weicht allgemein häufig stark von der tatsächlichen Risikorealität ab (Maio 2002; Nida-Rümelin 1996). Die Entscheidung für die Teilnahme an einer Studie würde sich daher nach Maio eher an der subjektiven Risikowahrnehmung als an der Risikorealität orientieren (Maio 2002). Dies könnte auch im Hinblick auf die Entscheidung für eine bestimmte Behandlung relevant sein. Zudem gibt es ebenso einen

relevanten Unterschied zwischen der subjektiven Einschätzung eines Risikos und dem daraus folgenden tatsächlichen Risikoverhalten in einer bestimmten Situation (Nida-Rümelin 1996).

In diesem Abschnitt der Arbeit werden die Chancen von Anti-Aging-Anwendungen aus den Bereichen der Hormontherapie und Telomerenforschung gegenüber deren Risiken abgewogen und unter ethischen Aspekten bewertet. Dabei sollen die verschiedenen Anwendungen hinsichtlich der genannten medizinethischen Prinzipien, der Prinzipien der Risiko-Nutzen-Abwägung nach Hansson sowie auch der Kriterien für die Zumutbarkeit von Risiken kritisch diskutiert werden.

## **4.2 Abwägen der Chancen und Risiken von Anti-Aging-Anwendungen aus den Bereichen der Hormontherapie und Telomeren- bzw. Telomeraseforschung**

Für die Abwägung der Chancen und Risiken von Anwendungen aus den Bereichen der Hormontherapie und Telomerenforschung hinsichtlich möglicher Anti-Aging-Wirkungen ist es von Bedeutung, sich anhand der Ergebnisse aus dem aktuellen Forschungsstand für beide Bereiche zunächst kritisch mit den Chancen möglicher Anwendungen auseinanderzusetzen. Da nach dem Grundprinzip der Risiko-Nutzen-Abwägung nach Ove Hansson (*basic risk-weighing principle*) der Nutzen einer Behandlung so beschaffen sein sollte, dass es wert ist, Risiken dafür einzugehen, sollte sich der erste Schritt der Überlegungen den Chancen widmen. Dabei stellt sich zunächst die Frage, was die Chancen der verschiedenen Behandlungsformen aus diesen beiden Bereichen kennzeichnet, bzw. welche Behandlungsergebnisse hierbei als Chance angesehen werden können.

Da aus beiden Forschungsgebieten Verfahren zur Beeinflussung von Alternsvorgängen als Anti-Aging-Methoden erforscht worden sind, wären die Chancen dadurch gekennzeichnet, dass mit der Anwendung dieser Verfahren eines oder mehrere der zuvor genannten Anti-Aging-Ziele erreicht werden könnten. Bezogen auf die in Kapitel 1.6 genannten Anti-Aging-Ziele wäre demnach eine nützliche oder erfolgreiche Anti-Aging-Methode ein Verfahren, das die Alternsvorgänge in der Art und Weise zu beeinflussen vermag, dass dadurch entweder die gesunde Lebensspanne bis ins hohe Alter verlängert und das Auftreten altersbedingter Erkrankungen verhindert oder hinausgezögert werden kann oder dass der Alternsprozess insgesamt verlangsamt, gestoppt, bzw. sogar umgekehrt werden könnte, um so die Lebenszeit insgesamt zu verlängern. Doch nicht nur dieser rein medizinische Nutzen dieser Verfahren sollte von Bedeutung sein. Für die Gesamtbewertung einer Technologie sind ebenso ethische und gesellschaftliche Aspekte in Betracht zu ziehen. Entsprechend den medizinethischen Prinzipien des Wohlergehens und der Schadensvermeidung wäre ein Nutzen daher zusätzlich dadurch gekennzeichnet, dass die beschriebenen Anti-Aging-Anwendungen aus

beiden Bereichen neben einer reinen Verlängerung des Lebens sich ebenfalls günstig auf das individuelle Wohlergehen und Wohlbefinden sowie die Lebensqualität auswirken.

Würde sich eine Anti-Aging-Anwendung entsprechend der in sie gesetzten Erwartungen als wirksam erweisen und die formulierten Anti-Aging-Ziele erfüllen, dann könnten sich daraus eine Reihe von Chancen für das Individuum und die Gesellschaft als Ganzes ergeben. Medizinisch betrachtet wäre am Beispiel der Hormontherapie eine Behandlung als wirksam und erfolgreich zu bezeichnen, wenn beispielsweise der Gebrechlichkeit in höherem Alter durch die Verbesserung von Muskelkraft, physischer Leistungsfähigkeit und einer Verhinderung des Muskelabbaus und rascher Muskelermüdung entgegengewirkt werden könnte. Zusammen mit der Steigerung und Stabilisierung der Knochendichte könnten diese Faktoren das im höheren Alter erhöhte Risiko für Knochenbrüche reduzieren, die wiederum schwere Komplikationen mit sich bringen können. Nützlich wäre zudem eine günstige Beeinflussung von kardiovaskulären Risikofaktoren, so dass das Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen reduziert werden könnte. Darüber hinaus wäre es ebenfalls ein Erfolg, wenn die kognitiven Fähigkeiten bis ins hohe Alter erhalten bleiben würden und man Erkrankungen wie der Alzheimer Demenz entgegenwirken könnte. Mit einem Erreichen dieser Ziele könnte die gesunde Lebensspanne von Individuen verlängert sowie auf individualebene das Wohlergehen und die Lebensqualität jedes Einzelnen gefördert werden. Ein langes, gesundes Leben bietet zudem erweiterte Möglichkeiten für die individuelle Lebensgestaltung (Eichinger und Bozzaro 2011). Eine Behandlung, die auf diese Weise zum Erhalt der Gesundheit und des Lebens beiträgt, entspricht damit dem Prinzip des Wohlergehens. Durch eine bessere Gesundheit und Vitalität könnten sich ältere Person möglicherweise auch in höherem Alter besser in die Gesellschaft einbringen und bestimmte Aufgaben übernehmen, deren Erfüllung in einer durch Krankheiten sowie körperliche und geistige Einschränkungen geprägten Lebensphase nicht möglich ist. Durch das Erreichen des Ziels der *compressed morbidity* könnte somit auch die arbeitsfähige und leistungsfähige Lebensspanne ausgedehnt werden (Eichinger und Bozzaro 2011). Auf gesellschaftlicher Ebene könnten durch eine Verlängerung der gesunden Lebensspanne daher die Kosten für das Gesundheitssystem sowie hohe Pflegekosten, die durch die Pflegebedürftigkeit anfallen, reduziert werden. Durch die günstige Beeinflussung des Alterns hin zu einer gesunden und vitalen Lebensphase, könnte es schließlich zu einer positiven Wandlung von Altersbildern und Altersstereotypen kommen, was der Altersdiskriminierung entgegenwirken könnte (Eichinger und Bozzaro 2011). Anhand dieser Aspekte werden im Folgenden daher zunächst die Chancen von Anwendungen bewertet, die sich aus dem Forschungsstand der Hormontherapie und Telomerenforschung ergeben können, bevor die Abwägung von Chancen und Risiken der Verfahren erfolgt.



### 4.3 Bewertung der Chancen der Hormontherapie für Anti-Aging-Zwecke

Unter Verfolgung des Ziels, dem Altern entgegenzuwirken und das Leben zu verlängern, wurde in vielen Studien untersucht, wie sich die Konzentrationen bestimmter Hormone im Körper und eine Hormonbehandlung auf die Lebensdauer und das Sterberisiko auswirken. Wie zuvor beschrieben lieferten diese Studien jedoch sehr uneinheitliche oder teilweise widersprüchliche Ergebnisse. Entgegen ursprünglicher Annahmen beschrieben einige Studien unter einer zusätzlichen Hormongabe eine erhöhte Sterblichkeit (Giordano et al. 2008; Bartke et al. 2001). Zudem wiesen die Ergebnisse auf eine dosisabhängige Wirkung der Hormontherapie hin, da sowohl niedrige Hormonkonzentrationen als auch ein Hormonüberschuss die Sterblichkeit erhöhte (Besson et al. 2003; Giordano et al. 2008; Cappola 2006). Die pauschale Verabreichung von Hormonpräparaten an ältere Personen, um die Hormonkonzentrationen anzuheben und eine Anti-Aging-Wirkung zu erwarten, scheint daher zu einfach. Vielmehr scheint eine bestimmte optimale Dosis bzw. Konzentration für eine möglicherweise günstige Wirkung zu existieren, die jedoch zunächst gefunden bzw. bestimmt werden müsste. Eine Hormonbehandlung durchzuführen, ohne vorher die individuellen Hormonspiegel bestimmt zu haben, ist daher sehr riskant und unverantwortlich. Zudem zeigte sich in einigen Studien eine hohe Lebenserwartung sowie ein erniedrigtes Risiko für bestimmte Erkrankungen gerade bei Personen mit niedrigen Konzentrationen an Wachstumshormon und Hormonmangelzuständen, was den möglichen Nutzen einer Hormonbehandlung zum Zweck der Lebensverlängerung und Alternsbeeinflussung grundsätzlich infrage stellt. Darüber hinaus zeigten sich hinsichtlich der Sterblichkeit gravierende Unterschiede zwischen Männern und Frauen (Trivedi und Khaw 2001; Haring et al. 2011), so dass hier neben einer dosisabhängigen Wirkung ebenso eine geschlechtsspezifische Wirkung beachtet werden sollte.

Insgesamt lässt sich anhand der Ergebnisse des Forschungsstandes zum Nutzen der Hormontherapie für Anti-Aging-Zwecke zusammenfassen, dass in den durchgeführten Studien der Zusammenhang zwischen Lebensdauer bzw. Sterblichkeitsrisiko und Hormonkonzentration für alle vier Hormongruppen nicht eindeutig geklärt werden konnte. Zudem liegen keine ausreichenden eindeutigen, einheitlichen und reproduzierbaren Ergebnisse darüber vor, dass eine Erhöhung der Hormonkonzentrationen im höheren Alter das Leben insgesamt verlängern kann. Mit einer Hormontherapie könnten daher möglicherweise eher bestimmte altersassoziierte Beeinträchtigungen gebessert oder bestimmte Erkrankungen verhindert werden – im Sinne einer Prävention – als den Alternsprozess selbst zu vermeiden oder zu stoppen. Entsprechend der in Kapitel 1.6 genannten Anti-Aging-Ziele stellt sich daher die Frage, ob die Hormontherapie dazu beitragen kann, die gesunde Lebensspanne zu verlängern und altersassoziierten Erkrankungen entgegenzuwirken.

Bei der Bearbeitung des Forschungsstandes zur Hormontherapie fiel hierzu auf, dass bei allen vier Hormongruppen immer wieder bestimmte altersassoziierte Veränderungen und

Erkrankungen aus den gleichen Bereichen von Interesse waren. Hierzu zählen hauptsächlich kognitive Fähigkeiten, Stimmung, Bewegungsapparat und Stoffwechsel sowie kardiovaskuläre Erkrankungen und deren Risikofaktoren. Hinsichtlich des Vorgehens lassen sich die zahlreich durchgeführten Studien dabei hauptsächlich zwei großen Kategorien zuordnen. Zum einen gibt es eine Vielzahl an Studien, die den Zusammenhang zwischen der Hormonkonzentration im Organismus und bestimmten altersbedingten Veränderungen bzw. Erkrankungen untersuchten, zum anderen befasst sich eine weitere Kategorie von Studien mit der Wirkung der jeweiligen Hormongabe auf eben diese altersassoziierten Veränderungen aus den genannten Bereichen.

Nach der hier zugrunde liegenden Anti-Aging-Theorie werden die im Alter absinkenden Hormonwerte mit einer Reihe körperlicher und geistiger Veränderungen des zunehmenden Alters in Verbindung gebracht (Samaras et al. 2014; Stuckelberger 2008). Diese Veränderungen werden dabei häufig als unerwünscht oder krankhaft angesehen und daher negativ bewertet. Ein Nutzen im Sinne der Anti-Aging-Idee wäre daher anzunehmen, wenn die Behandlung mit Hormonen diesen Veränderungen im Alter entgegenzuwirken vermag. Anhand der vorliegenden Studienergebnisse wird jedoch deutlich, dass entgegen der zuvor beschriebenen Theorie niedrige Hormonkonzentrationen nicht immer zu ungünstigen Erscheinungen führen und daher nicht pauschal als negativ zu bewerten sind. In Anbetracht dessen stellt sich für den Nutzen einer Behandlung mit Hormonpräparaten als Anti-Aging-Mittel daher die Frage, ob diese überhaupt den Wünschen und Erwartungen entsprechend wirken können.

Obwohl in vielen Studien die Verabreichung der Hormone einheitlich in einem Anstieg der Hormonkonzentrationen im Organismus resultierte, führte dieser Hormonanstieg nicht unbedingt zu den erwarteten Wirkungen auf den Bewegungsapparat oder Stoffwechsel. In einigen Studien gab es hinsichtlich der Effekte der Hormontherapie zudem keine Unterschiede zwischen einer Einnahme von Hormonen kombiniert mit körperlichem Training und einer alleinigen körperlichen Betätigung (Igwebuike et al. 2008). Obwohl unter Hormoneinnahme Wirkungen auf Parameter der Körperzusammensetzung wie Fettmasse und fettfreie Körpermasse verzeichnet wurden, führten diese nicht zu einer verbesserten Mobilität oder gesteigerten Leistungsfähigkeit im höheren Alter (Papadakis et al. 1996; Blackman et al. 2002; Storer et al. 2008). Hinsichtlich günstiger Wirkungen einer Hormonbehandlung auf kognitive Fähigkeiten sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren und Herz-Kreislauf-Erkrankungen gab es ebenfalls keine überzeugenden Ergebnisse.

Insgesamt zeigt sich anhand dieser Ergebnisse aus dem Forschungsstand, dass die Studien zur Wirkung der Hormonbehandlung auf altersassoziierte Veränderungen und Erkrankungen ebenfalls häufig uneinheitliche und sogar widersprüchliche Ergebnisse lieferten. Unter den positiven Wirkungen konnten lediglich Effekte auf einige Parameter der Körperzusammensetzung verzeichnet werden, bei denen sich jedoch die Frage stellt, welchen Nutzen die

Veränderungen dieser Parameter hinsichtlich der Beeinflussung von Alternsvorgängen haben, wenn in den durchgeführten klinischen Studien mit der Änderung dieser Parameter keine Verbesserungen der Funktionalität und körperlichen Leistungsfähigkeit auftraten. Die Wirkungen einer Hormonbehandlung hinsichtlich der Beeinflussung von Alternsvorgängen sind somit nicht eindeutig geklärt. Viele Studien zeigen hier wie auch bei der Wirkung auf die Langlebigkeit keine eindeutigen, einheitlichen und reproduzierbaren Ergebnisse. Die Folgerung, dass eine Erhöhung der Hormonkonzentration das Altern oder altersassoziierte Erkrankungen verhindern kann, scheint daher auch hier zu einfach und hat sich in vielen klinischen Studien bislang nicht bestätigt. Eine Behandlung mit Hormonpräparaten geht daher mit einer großen Unsicherheit hinsichtlich ihrer Chancen zur Beeinflussung des Alterns einher.

#### **4.4 Bewertung der Chancen der Telomerenforschung für Anti-Aging-Zwecke**

Im Unterschied zur Hormontherapie, die einen pharmakologischen Anti-Aging-Ansatz darstellt, lassen sich auf dem Gebiet der Telomerenforschung indirekte von direkten Anti-Aging-Methoden differenzieren. Die direkten Methoden lassen sich wiederum in einen pharmakologischen und einen genterapeutischen Ansatz unterteilen. Die verschiedenen Methoden greifen dabei in unterschiedlichem Maße in den Organismus ein und können sich in ihren Chancen und Risiken stark voneinander unterscheiden. Da sich daraus wiederum Unterschiede in der Abwägung der Chancen und Risiken und ihrer ethischen Bewertung ergeben, erfolgt die weitere Abwägung für die indirekten und direkten Methoden jeweils getrennt voneinander. Die Gemeinsamkeit dieser Methoden liegt darin, dass sie letztlich alle das Ziel verfolgen, eine Verlängerung der Telomere zu bewirken und einem zu raschen Telomerenabbau entgegenzuwirken.

##### **4.4.1 Bewertung der Chancen indirekter Methoden zur Beeinflussung der Telomerenlänge**

Auch die Chancen der Methoden zur Beeinflussung der Telomerenbiologie sollten im Hinblick auf die damit zu erreichenden Anti-Aging-Ziele kritisch diskutiert werden. Somit stellt sich auch hier die Frage, ob die verschiedenen Methoden dazu beitragen können, das Leben als Ganzes zu verlängern und das Altern zu verlangsamen, zu stoppen oder umzukehren. Zudem sollte erörtert werden, ob diese Methoden eher dazu beitragen, die gesunde Lebensspanne zu verlängern sowie das Auftreten altersassoziiierter Erkrankungen zu verhindern und welche individuelle ethischen und gesellschaftlichen Chancen sich aus dem Erreichen der genannten Anti-Aging-Ziele ergeben können.

Wissenschaftler\*innen gingen davon aus, dass die Telomerenlänge ein geeigneter prognostischer Faktor für Langlebigkeit sei (Epel et al. 2008). So wurde eine kürzere Telomerenlänge mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko (Cawthon et al. 2003; Epel et al. 2008; Kimura et al.

2008) und bestimmten Erkrankungen wie Krebs, Diabetes oder KHK assoziiert (Haycock et al. 2014; Wentzensen et al. 2011; Ma et al. 2011; Zhao et al. 2013). Die Erhaltung der Telomere und das Verhindern eines zu raschen Abbaus würden die genannten Anti-Aging-Ziele erfüllen. Doch nicht alle Studien kamen zu diesen Ergebnissen. Insbesondere bei über 80-Jährigen konnte nicht von der Telomerenlänge auf das Sterblichkeitsrisiko geschlossen werden, so dass Zweifel an der Verwendung der Telomerenlänge als genereller Biomarker fürs Altern geäußert wurden (Martin-Ruiz et al. 2005).

Als indirekte Methode der Einflussnahme auf die Telomerenlänge wurde untersucht, ob sich ein gesunder Lebensstil günstig auf die Telomerenlänge auswirkt. Dabei soll durch bestimmte günstige Lebensstilfaktoren eine zu rasche Verkürzung der Telomere verhindert werden (Bär und Blasco 2016; Mirabello et al. 2009) und dadurch die gesunde Lebensspanne oder das Leben insgesamt verlängert werden. In Studien konnte gezeigt werden, dass ungünstige Faktoren wie Rauchen und Übergewicht hingegen eine beschleunigte Telomerenverkürzung begünstigen (Chen et al. 2014; Song et al. 2010; Shammass 2011).

Wie in Kapitel 3.2.4 anhand zahlreicher Studien deutlich wird, wurde insbesondere der körperlichen Aktivität eine große Bedeutung bei der Beeinflussung der Telomerenlänge beigegeben. Dabei wiesen aktivere ältere Menschen, die sich regelmäßig körperlich betätigten, längere Telomere auf als weniger aktive (Denham 2013; Østhus 2012; Du et al. 2012; Kim et al. 2012; Cherkas et al. 2008). Zudem waren die Telomere bei älteren trainierten Ausdauersportler\*innen nicht wesentlich kürzer als bei jungen trainierten Personen (LaRocca 2011). Es wurde gefolgert, dass regelmäßiges Ausdauertraining zelluläres Altern reduzieren könne.

Es gab allerdings auch davon abweichende Resultate (Ludlow et al. 2008). So scheint sich sowohl zu wenig als auch zu viel körperliche Betätigung ungünstig auf den Organismus auszuwirken. Des Weiteren wurde ein Mangel an Langzeitstudien mit den gleichen Personen über einen längeren Zeitraum kritisiert, da überwiegend die Telomerenlängen von verschiedenen Personen miteinander verglichen wurden oder höchstens nach einem Zeitraum von zwölf Monaten.

Auch chronischer psychischer Stress wurde mit einer Telomerenverkürzung in Verbindung gebracht, dabei waren sowohl der subjektiv empfundene, als auch der durch das Umfeld bedingte objektive Stress sowie die Dauer, die die Personen dem Stress ausgesetzt waren, entscheidend. Bei gleichzeitig regelmäßiger körperlicher Bewegung konnte hingegen bereits nach wenigen Tagen kein negativer Einfluss von Stress auf die Telomerenlänge mehr festgestellt werden (Puterman et al. 2010). Es wurde daraus gefolgert, dass körperliche Bewegung die Telomere vor den negativen Wirkungen durch Stress schützen könne.

Insgesamt lassen sich aus der vorliegenden Datenlage einige Chancen aus dem Vorhaben ableiten, Telomere zu erhalten. Die Erhaltung der Telomere bis ins hohe Alter und das Verhindern eines vorschnellen Telomerenabbaus lassen die Chance auf bessere Gesundheit im Alter mit weniger Krankheit und Gebrechlichkeit erkennen. Hieraus kann sich für die Individuen zudem eine bessere Lebensqualität und Vitalität ergeben, was das Wohlbefinden und

die Selbstständigkeit im höheren Alter steigern kann. Neben diesen individualetischen Chancen kann hierbei auch die Gesellschaft profitieren. Gesunde ältere Menschen können sich besser in die Gesellschaft einbringen als kranke, pflegebedürftige Menschen und die Gesellschaft mit ihrem Wissen und ihren Erfahrungen bereichern. Des Weiteren könnte hier die Chance einer finanziellen Entlastung der Gesellschaft durch die Verminderung der Pflegebedürftigkeit gesehen werden. Eine gesunde Lebensweise mit regelmäßiger körperlicher Bewegung kann zum Erreichen dieser Ziele und Chancen beitragen.

#### **4.4.2 Bewertung der Chancen direkter Methoden zur Beeinflussung der Telomerenlänge**

Ziel der direkten Methoden ist nicht nur, die zu rasche Telomerenverkürzung zu verhindern, sondern mit Hilfe der Telomerase die Telomere wieder aktiv zu verlängern und damit Verjüngungseffekte zu erhalten. Daher handelt es sich um Methoden, die im Gegensatz zu den Lebensstilfaktoren aktiv in die zellulären und molekularen Alternsmechanismen eingreifen. Wie bereits beschrieben, sind hier die oral verabreichten Telomerase-Aktivatoren sowie gentherapeutische Verfahren zur Aktivierung der Telomerase zu nennen. Obwohl die Verabreichung von TA-65 bei Mäusen einige günstige Effekte auf die Hautalterung und Knochendichte aufzeigte, gab es keine Wirkungen auf die durchschnittliche oder maximale Lebensspanne der Tiere (Bernardes de Jesus et al. 2011). Studien, die eine TA-65-Einnahme über einen Zeitraum von zwölf Monaten umfassten, zeigten günstige Wirkungen von TA-65 auf einige altersassoziierte Veränderungen bei Stoffwechselfvorgängen, der Knochendichte und dem Herzkreislaufsystem im menschlichen Organismus auf (Harley 2011; Harley 2013). Darüber hinaus konnten Verbesserungen der Sehschärfe beobachtet werden, so dass man davon ausgeht, dass TA-65 therapeutisch wirksam bei der altersbedingten Makuladegeneration sein könnte (Dow und Harly 2016). Schließlich konnte 2016 erstmalig nachgewiesen werden, dass TA-65 in der Lage ist, Telomere bei Menschen zu verlängern (Salvador et al. 2016).

Im Unterschied dazu wird bei dem gentherapeutischen Ansatz genetisches Material über virale Vektoren in die Zellen eines Individuums eingefügt und darüber die Telomerase aktiviert. Bei älteren Mäusen zeigte dieses Verfahren einige günstige Effekte auf Stoffwechselfvorgänge und altersassoziierte Veränderungen im Organismus, wie eine höhere Knochendichte im Oberschenkel, Verbesserungen im Glukosestoffwechsel sowie Verbesserung der Gedächtnisleistung (Bernardes de Jesus 2012), die darauf schließen lassen, dass eine solche Behandlung einigen altersassoziierten Erscheinungen entgegenwirken und die gesunde Lebensspanne verlängern kann. Darüber hinaus wurden bei den behandelten Tieren längere Telomere gemessen und es konnten ebenfalls Wirkungen auf die Langlebigkeit beobachtet werden, die sich in einer signifikanten Verlängerung der Lebensspanne äußerten (Bernardes de Jesus 2012).

Demnach scheinen die Telomere im Hinblick auf die möglichen Anti-Aging-Chancen erfolgversprechender zu sein als die Hormontherapie. Der ermittelte Forschungsstand gibt Hinweise darauf, dass mithilfe der genannten Methoden bestimmte altersbedingte Veränderungen beeinflusst und Erkrankungen verhindert oder hinausgezögert werden könnten. Des Weiteren bestehen Hinweise darauf, dass die Lebensspanne insgesamt beeinflusst werden kann. Damit ist es denkbar, dass bezogen auf die im Kapitel 1.6 genannten Anti-Aging-Ziele sowohl das Ziel der *compressed morbidity*, bei dem durch eine Verkürzung der Krankheitsphase die gesunde Lebensphase bis ins hohe Alter verlängert werden soll, als auch das Ziel des *decelerated aging*, das eine Verzögerung des Alterns und eine Lebensverlängerung vorsieht (Juengst et al. 2003; Ehni und Marckmann 2008), mithilfe der Telomere und der Telomerase erreichbar sein könnten. Es muss hier jedoch kritisch angemerkt werden, dass bislang nur wenige Studien insbesondere zur Wirkung von Telomerase-Aktivatoren wie TA-65 bei Menschen durchgeführt worden sind und der gentherapeutische Ansatz bislang nur an Tieren wissenschaftlich in Studien untersucht worden ist. Insbesondere bei den Studien zur Wirkung von TA-65 stellt sich die Frage, ob die Verlängerung der Telomere in Blutzellen auch tatsächlich zu einer Verlängerung der gesamten Lebensspanne oder zu einer Beeinflussung des Alterns bei Menschen führen kann. Bis zu der genannten Studie von Salvador und Kollegen aus dem Jahr 2016 war nicht beobachtet worden, dass TA-65 in der Lage ist, die Telomere im menschlichen Organismus tatsächlich zu verlängern, obwohl TA-65 schon wesentlich länger als Telomerase-Aktivator vermarktet wird. Des Weiteren sollte infrage gestellt werden, dass Ergebnisse aus Studien mit Tiermodellen auf Menschen übertragbar sind, da einige wesentliche Unterschiede in der Telomerenbiologie von Menschen und Tieren, beispielsweise Mäusen, vorliegen. So sind die Telomere von Mäusen wesentlich länger als die von Menschen, obwohl Mäuse eine deutlich kürzere Lebensspanne aufweisen. Untersuchungen haben ergeben, dass die Unterschiede in der Alterung und der Lebensspanne verschiedener Organismen nicht in erster Linie von der Länge der Telomere abhängen, sondern vielmehr von der Geschwindigkeit, mit der die Telomere sich verkürzen. So wird angenommen, dass Mäuse zwar längere Telomere haben als Menschen, ihre Telomere sich jedoch um ein Vielfaches rascher verkürzen als bei Menschen, weshalb ihre Lebensspanne wesentlich kürzer ist (Bär und Blasco 2016).

Darüber hinaus ist anzumerken, dass die Langzeitwirkungen der oralen Telomerase-Aktivatoren sowie der gentherapeutischen Verfahren unklar sind, da die Dauer der Studien in der Regel höchstens zwölf Monate betrug. Somit lässt sich sagen, dass anhand dieser Faktoren, wie der geringen oder fehlenden Studien zur Wirkung beim Menschen sowie der unbekanntem Langzeitwirkungen, insbesondere bei den direkten Methoden zur Beeinflussung der Telomere, ebenfalls eine Unsicherheit hinsichtlich der damit einhergehenden Chancen gegeben ist. Ausgehend von diesen kritischen Überlegungen zu den Chancen dieser Anwendungen für Anti-Aging-Zwecke wird im Folgenden die Abwägung der Chancen gegenüber den Risiken für beide Forschungsbereiche vorgenommen.

#### 4.5 Abwägung der Chancen und Risiken der Hormontherapie

In der Abwägung der Chancen und Risiken lässt sich für die Östrogentherapie feststellen, dass sich die anhand von Studien ermittelten Chancen einer Behandlung älterer Frauen mit Östrogenen hauptsächlich auf die Linderung von Wechseljahresbeschwerden konzentrieren. Da viele Frauen durchaus stark unter den Beschwerden zu leiden haben, kann sich eine gute Wirksamkeit der Präparate bei klimakterischen Beschwerden günstig auf die Lebensqualität der betroffenen Frauen auswirken. Mit der in Studien beobachteten günstigen Wirkung der Östrogentherapie auf Muskelkraft und Verhinderung des Muskelabbaus (Greising et al. 2009) könnte als mögliche Anti-Aging-Wirkung der mit fortschreitendem Alter einsetzenden Muskelschwäche und Einschränkung der Mobilität entgegengewirkt oder diese abgemildert werden. Zudem könnte die Behandlung einen Nutzen in der Prophylaxe der Osteoporose bringen, da unter Therapie weniger Hüft- und Wirbelsäulenbrüche verzeichnet wurden. Diese Vorteile könnten sich wiederum günstig auf die Lebensqualität älterer Frauen auswirken. Zudem könnte durch die erfolgreiche Behandlung die Selbstständigkeit bis ins hohe Alter erhalten bleiben, was zu einer Abnahme der Pflegebedürftigkeit führen könnte. Eine geringere Pflegebedürftigkeit würde nicht nur die einzelnen Individuen und ihre Familien, sondern ebenso die Gesellschaft entlasten. Damit hätte eine solche Behandlung auf individuelle und gesellschaftlicher Ebene günstige Effekte.

Diesen Chancen steht eine Reihe von schwerwiegenden Risiken gegenüber. Hierzu gehören ein erhöhtes Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, einen Herzinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden, aber auch ein erhöhtes Risiko für thrombembolische Ereignisse wie Thrombosen und Embolien (Rossouw et al. 2002). Dabei handelt es sich um schwerwiegende Erkrankungen, die zu lebensbedrohlichen Komplikationen und sogar zum Tod führen können. Natürlich können auch Knochenbrüche infolge von Stürzen und Osteoporose schwere Komplikationen nach sich ziehen, doch wenn man bedenkt, dass Herz-Kreislaufkrankungen zu den häufigsten und Krebserkrankungen, bei Frauen in erster Linie Brustkrebs, zu den zweithäufigsten Todesursachen in Deutschland zählen (Kötter 2015), muss man allein schon anhand dieser medizinischen Risiken die Behandlung sehr kritisch sehen. Ein Herzinfarkt oder eine Krebserkrankung sind vital bedrohlicher als Wechseljahresbeschwerden wie Hitzewallungen. Zudem handelt es sich bei den beschriebenen Risiken der Östrogentherapie nicht um rein hypothetische, spekulative Annahmen, sondern um Nebenwirkungen, die in Studien tatsächlich unter Behandlung auftraten (Rossouw et al. 2002). Bei der Entscheidung zur Therapie müssen jedoch auch subjektive Aspekte mit in Betracht gezogen werden. Wenn betroffene Frauen unter ihren Wechseljahresbeschwerden stark zu leiden haben, kann die Lebensqualität deutlich beeinträchtigt sein. Bei der subjektiven Risikowahrnehmung spielt daher auch der persönliche Leidensdruck eine Rolle, sodass betroffene Frauen sich trotz der beschriebenen Risiken möglicherweise dennoch für eine solche Behandlung entscheiden, wenn diese die erhoffte Linderung verschafft und den Leidensdruck vermindert. Eine Behandlung sollte

allerdings ausschließlich Frauen empfohlen werden, die unter ausgeprägten Beschwerden leiden, jedoch keinesfalls gesunden Frauen, um im Sinne von Anti-Aging altersbedingt absinkenden Hormonspiegeln entgegenzuwirken, um Mobilitätseinschränkungen und Muskelabbau sowie Osteoporose entgegenzuwirken, zumal sich die Annahme einer kardioprotektiven Wirkung der Östrogene als falsch herausgestellt hat und es keinen eindeutig nachgewiesenen Zusammenhang zwischen einem verlängerten Leben und der Einnahme der Hormone bei Menschen gibt. Mit dem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf- und Krebserkrankungen ließe sich auch nicht die gesunde Lebensspanne verlängern, vielmehr könnte sich diese und auch das Leben insgesamt verkürzen. Die Verkürzung der gesunden Lebensspanne und eine gleichzeitige Verlängerung der kranken Lebensspanne widersprechen jedoch den von der Anti-Aging-Medizin formulierten Zielen und führen zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität. Durch die Einnahme dieser Hormonpräparate zu Anti-Aging-Zwecken unter Inkaufnahme schwerwiegender Risiken würden gesunde Frauen ihr Leben und ihre Gesundheit gefährden. Damit werden die Prinzipien des Nichtschadens und Wohlergehens missachtet. Für den Erhalt der Muskelkraft und Mobilität im höheren Alter gibt es durchaus andere wirkungsvolle nichthormonelle Alternativen, zudem gibt es für die Linderung klimakterischer Beschwerden ebenfalls pflanzliche Präparate sowie auch in der Osteoporose-Behandlung alternative und nebenwirkungsärmere Präparate wie die Bisphosphonate (Cirigliano 2007; Samaras et al. 2014).

Bei der Testosteron-Behandlung stehen auf der Seite der Chancen einige günstige Effekte auf den Bewegungsapparat wie die Erhöhung von Muskelmasse und Muskelkraft, die sich in einer verbesserten Leistungsfähigkeit und Linderung von Muskelermüdung äußern können, was jedoch nicht immer der Fall ist, wie sich in Studien gezeigt hat. Eine verbesserte Muskelkraft und Leistungsfähigkeit sowie günstige, wenn auch geringe Effekte auf die Knochendichte, hatten sich insbesondere bei den Männern gezeigt, die zuvor niedrige Hormonkonzentrationen aufwiesen. Solche Effekte könnten sich bei diesen Männern ebenfalls günstig auf ihre Lebensqualität auswirken, zu einem verminderten Sturz- und Frakturrisiko sowie zur Abnahme der Pflegebedürftigkeit und einer Förderung der Selbstständigkeit im höheren Alter führen. Diese Wirkungen und die damit verbundenen Chancen müssen bei gesunden Männern mit normalen Testosteronspiegeln jedoch infrage gestellt werden. Hinsichtlich positiver Effekte auf kognitive Fähigkeiten wie Verbesserungen der Gedächtnisleistung und Behandlung von Demenzerkrankungen sowie kardiovaskulären Erkrankungen muss ein Nutzen aufgrund uneinheitlicher und widersprüchlicher Studienergebnisse ebenfalls als sehr unsicher angesehen werden.

Dem gegenüber stehen Risiken wie Durchblutungsstörungen im Herzen und zentralen Nervensystem, die mit Angina Pectoris-Beschwerden, Kopfschmerzen, Schwindel und Sehstörungen einhergehen können, sowie Bluthochdruck und ein erhöhtes Risiko für Thrombosen und Embolien, die sich aus einem Anstieg der roten Blutkörperchen (Polyglobulie) unter Therapie mit Testosteron ergeben können (Corona et al. 2013). Einige Studien haben zudem ein erhöhtes Herzinfarkt- und Schlaganfall-Risiko aufgezeigt, so dass unter Therapie die



laborchemische Kontrolle des Hämatokrits und bei einem kritischen Anstieg die Beendigung der Behandlung unbedingt erforderlich sind (Corona et al. 2013). Obwohl in Studien niedrige Testosteronwerte mit einem ungünstigen kardiovaskulären Risikoprofil und höhere Hormonkonzentrationen mit weniger kardiovaskulären Ereignissen assoziiert wurden, ist die langfristige kardiovaskuläre Sicherheit einer Testosterontherapie aufgrund uneinheitlicher Ergebnisse ungewiss. So gab es in der Behandlung eines Testosteronmangels in vielen Studien durchaus günstige Effekte auf das kardiovaskuläre Risikoprofil ohne Anstieg unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse, außer wenn die Testosteronwerte deutlich erhöht und die Personen mit der Behandlung überdosiert bzw. übertherapiert waren (Hans et al. 2015; Hackett 2016). Andere Untersuchungen zeigten hingegen ein vermehrtes Auftreten von Bluthochdruck, Diabetes, Übergewicht, Hyperlipidämie sowie ein Absinken des günstigen HDL-Cholesterins, darüber hinaus ein erhöhtes Risiko für Herzinfarkte, Schlaganfälle, Herzrhythmusstörungen und Synkopen (Vigen et al. 2013; Finkle et al. 2014; Xu et al. 2013). Die höchste Rate an Risiken war bei den höchsten Testosteronkonzentrationen aufgetreten.

Auch bei dieser Gegenüberstellung der Chancen und Risiken der Testosteron-Behandlung zeichnet sich ein gewisses Ungleichgewicht hinsichtlich relativ geringer, unsicherer Chancen gegenüber schwerwiegenden, lebensbedrohlichen Risiken ab. Zudem waren die positiven Effekte bei Männern, die nicht unter einem nachgewiesenen Testosteronmangel litten oder erniedrigte Hormonkonzentrationen vor der Behandlung aufwiesen, umso geringer ausgeprägt. Die Behandlung gesunder älterer Männer, bei denen die tatsächlich vorliegende Hormonkonzentration vor Behandlung nicht überprüft worden ist, muss daher umso kritischer gesehen werden, als diese Männer möglicherweise keinerlei Chancen mit der Behandlung erhalten, sondern sich lediglich einer Reihe gravierender gesundheitlicher Risiken aussetzen. Wie bereits erwähnt muss hier die Sinnhaftigkeit einer Erhöhung der Muskelmasse im höheren Alter angezweifelt werden, wenn sie nicht zu einer verbesserten Leistungsfähigkeit und Mobilität führt. Eine Behandlung gesunder älterer Menschen, wie sie von der Anti-Aging-Medizin praktiziert wird mit der Absicht, die Vitalität und Gesundheit bis ins hohe Alter zu erhalten oder das Leben sogar als Ganzes zu verlängern, muss daher allein schon hinsichtlich der geringen Chancen und der schwerwiegenden gesundheitlichen Risiken als unzumutbar angesehen werden. Dass in den letzten Jahren eine Zunahme an Testosteron-Verschreibungen verzeichnet wurde, obwohl die Mehrheit der älteren Männer keinen behandlungsbedürftigen Hormonmangel aufwies, kann z. B. durch verschiedene Einflüsse von außen bedingt sein. Hierzu zählen z. B. wirtschaftliche Interessen pharmazeutischer Unternehmen oder auch der Einfluss von Medien und Werbung, die sich auf die subjektive Risikowahrnehmung und damit auch auf das Risikoverhalten der Nutzenden auswirken. Wenn verschiedene Interessengruppen hier profitieren, jedoch gravierende Risiken für einzelne Individuen bestehen, dann liegt in einem solchen Fall eine Abwägung nach dem kollektivistischen Prinzip vor.

Die Chancen einer DHEA-Behandlung sind ebenfalls mit einer großen Unsicherheit behaftet, wie sich aus der vorliegenden Studienlage schließen lässt. In einigen Studien konnten

zwar einige wenige günstige Effekte auf den Bewegungsapparat, wie eine Zunahme von Muskelmasse, Muskelkraft und Knochendichte sowie eine Abnahme der Fettgewebmasse, verzeichnet werden, in vielen anderen Studien konnten diese Effekte jedoch nicht erzielt werden, wobei die Wirkungen auf die Knochendichte insgesamt positiver ausfielen. Einige vielversprechende Ergebnisse gab es im Hinblick auf eine Verbesserung der Stimmung und depressiver Symptome unter DHEA-Therapie. So könnte eine Behandlung älterer Menschen, die zu Depressionen neigen, sich möglicherweise günstig auf die Lebensqualität auswirken, wenn sie zu einer Linderung depressiver Symptome führen kann. Hinsichtlich der Effekte einer DHEA-Behandlung auf kognitive Fähigkeiten und Herz-Kreislaufkrankungen können aus den vorliegenden Studien keine eindeutigen Chancen abgeleitet werden.

Zu den häufigen Nebenwirkungen der DHEA-Behandlung zählen Akne, eine gesteigerte Talgproduktion der Haut, Gelenkschwellungen, bei Frauen zudem eine verstärkte Scham-, Gesichts- und Körperbehaarung. Diese Nebenwirkungen werden eher zu den leichtgradigen unerwünschten Wirkungen der Hormonbehandlung gezählt. Da in den zahlreich durchgeführten Studien keine schwerwiegenden negativen Effekte auftraten, wurde die Behandlung mit DHEA insgesamt als sicher und zufriedenstellend bezeichnet (Traish et al. 2011; Samaras et al. 2014). Keine dieser Studien hatte jedoch eine längere Dauer als zwei Jahre, so dass keine sicheren Aussagen über die langfristigen Wirkungen der Behandlung getroffen werden können. In einigen Studien wurden erhöhte DHEA-Konzentrationen im Körper sogar eher mit kognitiven Beeinträchtigungen sowie einem erhöhten Risiko für Herzinfarkte assoziiert (Page et al. 2008; Morrison et al. 2000). Zudem stellt DHEA eine hormonelle Vorstufe für die männlichen und weiblichen Geschlechtshormone dar. Eine Erhöhung an DHEA könnte daher das Tumorwachstum in Brustdrüse oder Prostata fördern (Arnold 2009). Neben Östrogenen wurden ebenfalls erhöhte DHEA-Konzentrationen mit einem erhöhten Brustkrebs-Risiko assoziiert (Key et al. 2002). Des Weiteren wurde ein Zusammenhang zwischen erhöhten Testosteronwerten und Prostatakrebs beschrieben (Sah et al. 2013; Samaras et al. 2014). Obwohl sich DHEA in Tierversuchen als protektiv gegen Krebs erwies, kann man nicht sicher davon ausgehen, dass sich diese Ergebnisse auf Menschen übertragen lassen. Schließlich wurde sowohl bei niedrigen als auch bei hohen DHEA-Konzentrationen ein um das Zweifache erhöhte 5-Jahres-Sterblichkeitsrisiko beschrieben (Cappola et al. 2006). Werden demnach Menschen mit DHEA behandelt, bei denen die Hormonkonzentration zuvor nicht überprüft wurde und möglicherweise bereits von vornherein höher ist, dann birgt eine zusätzliche Erhöhung der Hormonkonzentrationen die Gefahr von schwerwiegenden, lebensbedrohlichen Erkrankungen und einer Verkürzung der Lebensdauer. Zwar sind die Risiken in diesem Fall ebenfalls mit starken Unsicherheiten verbunden, allerdings hätte ihr Eintreten gravierende Folgen für die betroffenen Individuen. Eine derart riskante Behandlung kann die Lebensqualität beeinträchtigen und die Gesundheit und das Wohlergehen der Behandelten gefährden. Darüber hinaus wurden ebenfalls einige Fälle von tachykarden Herzrhythmusstörungen unter Behandlung beschrieben, so dass DHEA ebenfalls als proarrhyth-

mogen angesehen wird (Sahelian und Borken 1998). Unter Berücksichtigung der relativ geringen positiven Effekte einer Behandlung überwiegen auch hier die Chancen nicht die gesundheitlichen Risiken.

Bei der Behandlung älterer Menschen mit Wachstumshormon zeigten sich in Studien ebenfalls eher geringe Chancen. Hierzu gehörten einige günstige Wirkungen auf den Bewegungsapparat, wie die Zunahme der fettfreien Körpermasse oder Abnahme der Fettgewebsmasse, wobei sich diese Änderungen auch hier nicht in einer verbesserten Funktionalität und Leistungsfähigkeit äußerten. Die Wirkungen auf die Knochendichte waren eher gering und uneinheitlich, zudem gab es insgesamt deutliche geschlechtsspezifische Unterschiede, wobei die Effekte bei männlichen Personen insgesamt signifikanter waren. Darüber hinaus war auch hier die Dauer der Studien relativ kurz, so dass die Langzeitwirkungen unklar sind. Bessere Wirkungen zeigten sich durch die Verabreichung von GHRH insbesondere auf kognitive Funktionen sowie auf kardiovaskuläre Risikofaktoren. Eine Behandlung mit GHRH könnte daher die Chance auf eine bessere Gesundheit und Gedächtnisleistung im Alter bieten, so dass die Selbstständigkeit älterer Menschen gefördert und Pflegebedürftigkeit vermindert werden könnte. Dadurch könnten sich sowohl individuelle als auch gesellschaftliche Chancen ergeben.

Zu den häufigen Nebenwirkungen einer hGH-Behandlung gehörten Ödeme, Gelenkschmerzen, das Karpaltunnelsyndrom sowie die Gynäkomastie. Das Ausmaß dieser unerwünschten Wirkungen war dosisabhängig (Liu et al. 2007; Giordano et al. 2008). Zudem zeigten sich auch hier Unterschiede zwischen den Geschlechtern, insbesondere traten bei Frauen häufiger Nebenwirkungen wie Ödeme auf (Liu et al. 2007). Obwohl diese unerwünschten Wirkungen nicht akut vital bedrohlich sind, können sie als sehr unangenehm empfunden werden und das Wohlergehen beeinträchtigen. Des Weiteren wurde befürchtet, dass eine längere hGH-Behandlung das Auftreten bösartiger Tumoren sowie das Tumorrezidiv oder die Entstehung von Sekundärtumoren bei bereits vorhandener oder behandelter Krebserkrankung fördern könnte. Erhöhte IGF-1-Konzentrationen wurden in vielen Studien mit einem erhöhten Risiko für Krebserkrankungen der Brustdrüse oder Prostata assoziiert (Samaras et al. 2014; Chan et al. 1998; Renehan et al. 2004). Bereits bei einem krankhaften Wachstumshormonmangel bei Kindern ist unter Behandlung ein leicht erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen beschrieben worden (Chae et al. 2015). Wie bereits beschrieben, handelt es sich hierbei um eine Erkrankung mit pathologisch erniedrigten hGH-Konzentrationen, die mit der Behandlung auf physiologische Werte angehoben werden sollen. Eine Behandlung älterer gesunder Menschen zu Anti-Aging-Zwecken, die lediglich altersbedingt niedrige Hormonspiegel aufweisen, die jedoch mit keinem tatsächlichen Hormonmangelzustand gleichzusetzen sind, muss sehr kritisch betrachtet werden. Bei einer zusätzlichen Erhöhung der Hormonkonzentrationen über die physiologischen Werte hinaus kann das Risiko für die Bildung von Tumoren hier deutlich höher sein, insbesondere wenn die Ausgangswerte vor der Behandlung laborchemisch nicht überprüft wurden. So ist beispielsweise auch bei der Akromegalie, die durch eine Überproduktion und einen Überschuss an hGH

gekennzeichnet ist, das Tumorrisiko erhöht (Jenkins 2004). Schließlich wurden sowohl zu niedrige als auch hohe hGH-Konzentrationen im Organismus mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert. Es gibt jedoch auch insbesondere in Tierversuchen Hinweise darauf, dass eine verlängerte Lebensspanne eher mit niedrigeren Hormonkonzentrationen zusammenhängt, so dass hier vor allem zu kritisieren ist, dass eine hGH-Behandlung mit dem Ziel einer Lebensverlängerung möglicherweise auf falschen Annahmen beruht.

Im Hinblick auf diese relativ geringen Chancen einer Behandlung mit hGH-Präparaten und die beschriebenen, häufig auftretenden Nebenwirkungen sowie im Hinblick auf ein möglicherweise erhöhtes Krebsrisiko, wäre nach dem individualistischen Prinzip der Risiko-Nutzen-Abwägung diese Therapieoption zu Anti-Aging-Zwecken nicht zumutbar. Zudem werden auch hier das Wohlergehens- und Nichtschadensprinzip missachtet.

Bei der Verwendung von GHRH, das bessere Wirkungen verspricht und zu einer eher natürlichen Ausschüttung von hGH führt, kann die Risiko-Nutzen-Bewertung hingegen anders ausfallen. Hier wird die physiologische Kontrollfunktion beibehalten, die bei zu hohen Hormonkonzentrationen die weitere Ausschüttung von hGH hemmt. Durch den Erhalt der natürlichen Kontrollmechanismen wird ein Hormonüberschuss verhindert, so dass dadurch möglicherweise auch geringere Risiken zu befürchten sind.

Diese zu den verschiedenen Hormonen bislang durchgeführte Abwägung richtete ihre Aufmerksamkeit in erster Linie auf medizinische Wirkungen und Risiken. Wenn die Behandlung mit Hormonpräparaten sich entsprechend den in sie gesetzten Erwartungen als wirksam erweisen würde, dann könnten sich daraus eine Reihe von Chancen für das Individuum und die Gesellschaft als Ganzes ergeben. Genannt wurden hier bereits Chancen wie eine Förderung der Selbstständigkeit im hohen Alter, eine Verringerung der Pflegebedürftigkeit oder eine Verbesserung des Wohlergehens und der Lebensqualität. Die Realisierung dieser Chancen scheint jedoch unter Anwendung von Hormonpräparaten nicht sehr wahrscheinlich, da sich die Wirksamkeit bei den vier verschiedenen Hormonen insgesamt in vielen Studien als eher gering erwiesen hat. Zudem steht diesen Chancen eine Reihe von Risiken gegenüber.

Neben den zuvor genannten medizinischen Risiken sind auch weitere individualethische sowie gesellschaftliche Risiken zu berücksichtigen, die sich bei der Anwendung der Hormontherapie zu Anti-Aging-Zwecken ergeben können. In diesem Zusammenhang sind bereits eine Reihe von Risiken genannt worden, die insbesondere die medizinethischen Prinzipien des Wohlergehens und des Nichtschadens gefährden. Das Wohlergehen und die Sicherheit der Nutzenden können bereits durch die medizinischen Risiken der Hormone selbst gefährdet werden. Werden die Hormone zudem eingenommen, ohne dass eine eindeutige Indikation vorliegt und ohne die zugrundeliegenden Hormonkonzentrationen zuvor bestimmt zu haben, dann ist die Gefahr einer Überdosierung und gravierender Risiken umso höher. Eine ernstzunehmende Gefährdung der Anwender\*innen stellen zudem Qualitätsmängel wie falsche Mengenangaben auf der Verpackung und eine fehlende oder mangelhafte Aufklärung

über mögliche Risiken dar (Binder 2008; Arlt und Allolio 2013). Zudem unterliegen Produkte, die frei im Internet zu kaufen sind oder als Nahrungsergänzungsmittel deklariert wurden, keiner ausreichenden medizinischen Kontrolle, beispielsweise hinsichtlich der Dauer und Menge der Einnahme oder der Wechselwirkungen mit anderen Präparaten. Mit dem Verkauf von Präparaten mit medizinischer Wirkung als Nahrungsergänzungsmittel werden mögliche Gefahren und Risiken eher verharmlost. Sowohl diese als auch die zuvor genannten medizinischen Risiken und die starke Unsicherheit über die Chancen einer Hormontherapie können entgegen dem beabsichtigten Anti-Aging-Ziel die Lebensqualität und Gesundheit eher beeinträchtigen als verbessern (Schweda und Pfaller 2014). Die ernüchternden Ergebnisse aus der Forschung deuten zudem darauf hin, dass nicht von einer *compressed morbidity* durch die Einnahme von Hormonpräparaten zu Anti-Aging-Zwecken ausgegangen werden kann. Eine Behandlung mit geringer Wirksamkeit und ernstzunehmenden Risiken gefährdet die Gesundheit, Sicherheit und das Wohlergehen jeder einzelnen behandelten Person. Mit einer solchen Behandlung können das medizinethische Prinzip des Wohlergehens und das Nicht-Schadens-Prinzip nicht eingehalten werden.

Des Weiteren kann hier zusätzlich eine Gefährdung des Autonomieprinzips gesehen werden. Obwohl nach dem Prinzip der Autonomie jede Person das Recht hat, Interventionen in Anspruch zu nehmen, um dem Altern entgegenzuwirken, enthält das Autonomie-Prinzip ebenfalls die Forderung nach einem informierten Einverständnis. Eine hinreichende Aufklärung der Anwendenden muss jedoch im Zusammenhang mit der Einnahme von Hormonpräparaten zu Anti-Aging-Zwecken infrage gestellt werden.

Die bereits thematisierte Medikalisierung und Pathologisierung des Alterns wirken sich sowohl auf das gesellschaftliche Bild vom Alter als auch auf das Selbstbild und die Selbstwahrnehmung älterer Menschen aus. Problematisch ist hierbei, dass insbesondere negative Aspekte des Alterns wie körperliche Beeinträchtigungen und altersassoziierte Erkrankungen in den Vordergrund gestellt werden und das Altern mit einer Reihe pathologischer Vorgänge in engen Zusammenhang gebracht wird. Teilweise wird das Altern sogar selbst als pathologischer Prozess angesehen, den es zu behandeln gilt (Ehni 2014; Eichinger 2012). Die negative Sichtweise kann dabei die individuelle Wahrnehmung des eigenen Alterns stark beeinflussen und den Druck auf ältere Menschen erhöhen, dem geschaffenen Anti-Aging-Ideal zu entsprechen (Eichinger und Bozzaro 2011; Ehni 2014). Medikalisierung und Pathologisierung können daher die Bereitschaft fördern, sich unnötigen Risiken auszusetzen um möglichen Beeinträchtigungen im Alter entgegenzuwirken. Sie können damit die Risikowahrnehmung und Risikobereitschaft der Anwendenden beeinflussen.

In der Erarbeitung gesellschaftlicher Risiken von Anti-Aging-Interventionen wurden Aspekte eines gerechten Zugangs zu Anwendungen sowie die Gleichberechtigung von Mitgliedern einer Gesellschaft thematisiert. Wie in Kapitel 3.3.3 dargestellt, wurden im Zusammenhang mit der Anti-Aging-Thematik häufig Risiken wie eine Zunahme der sozialen Ungleich-

heit innerhalb einer Gesellschaft oder zwischen verschiedenen Gesellschaften, die durch einen ungerechten Zugang zu den entsprechenden Anwendungen bedingt sein kann, geäußert (Ehni 2014). Am Beispiel der verschiedenen Anwendungen aus der Hormontherapie und Telomerenforschung lässt sich aufzeigen, dass ein ungerechter Zugang durch politische, rechtliche und finanzielle Faktoren sowie durch personenbezogene Ansichten und Verhaltensweisen, z. B. vom medizinischen Fachpersonal oder den Anwendenden selbst, bedingt sein kann (Siehe Kapitel 3.3.3). Ein ungleicher bzw. ungerechter Zugang zu möglichen Anti-Aging-Anwendungen könnte dabei die Zunahme der sozialen Ungleichheit in der Gesellschaft begünstigen. Eine solche Argumentation setzt jedoch voraus, dass diese Anti-Aging-Anwendungen den Anwendenden nützen und tatsächlich zu den gewünschten Effekten führen. So wurden auch in der bislang geführten ethischen Debatte über Anti-Aging hauptsächlich Risiken thematisiert, die sich auf ein Szenario beziehen, bei dem die formulierten Anti-Aging-Ziele erreicht werden. Anhand des hier dargestellten Forschungsstandes zeigt sich jedoch, dass ein solches Szenario nicht vorausgesetzt werden kann, da viele der hier thematisierten Anwendungen geringe Chancen und zugleich gravierende Risiken aufweisen. Eine solche Debatte scheint daher in Anbetracht der Diskrepanz zwischen den formulierten Anti-Aging-Zielen und den tatsächlichen Wirkungen von Anti-Aging-Anwendungen verfrüht zu sein.

Neben dem Risiko der Verschärfung sozialer Ungleichheit wurden in der Anti-Aging-Debatte ebenso die Diskriminierung bestimmter gesellschaftlicher Gruppen sowie eine wachsende Intoleranz in der Gesellschaft genannt (Spindler 2014; Eichinger und Bozzaro 2011). Die Diskriminierung kann dabei die Gruppe der älteren Personen insgesamt betreffen sowie insbesondere die Gruppe derjenigen, die keine Anti-Aging-Interventionen anwenden möchten oder können, so dass ältere Menschen möglicherweise einem steigendem gesellschaftlichem Konformitätsdruck ausgesetzt sind. Wie bereits beschrieben, können die geringen Chancen vieler Anti-Aging-Interventionen in Kombination mit gravierenden Risiken eher zu einer Verschlechterung der Gesundheit und der Lebensqualität führen. Daher ist als gesellschaftliches Risiko auch eine Zunahme an altersbedingten und degenerativen Erkrankungen möglich, was zu einer Erhöhung der Pflegebedürftigkeit im Alter und steigenden Kosten für das Gesundheitssystem und die Gesellschaft insgesamt bedeuten würde.

Wenn man diese Gegenüberstellung der Chancen und Risiken auf die Prinzipien der Nutzen-Risiko-Abwägung nach Hansson anwendet, dann lässt sich Folgendes festhalten: Entsprechend dem individualistischen Prinzip der Nutzen-Risiko-Abwägung sollte der Nutzen einer Intervention für jede Person größer sein als das Risiko, das sich aus diesem Verfahren für diese Person ergibt (Ove Hansson 2004). Auf ein solches Ergebnis lässt sich jedoch anhand der Datenlage aus dem Forschungsstand für die Verwendung der genannten Hormone zum Erreichen von Anti-Aging-Zielen nicht schließen. Wie bereits beschrieben zeigen die dargestellten Studien zur Hormontherapie für Anti-Aging-Zwecke insgesamt eher geringe individuelle Chancen auf. Vielmehr geht die Anwendung mit einer Vielzahl teilweise sogar lebensbedrohlicher Risiken für das Individuum einher. Damit sind die Lebensqualität, das

Wohlergehen und die Gesundheit der Anwendenden gefährdet. Zwar mögen die Anti-Aging-Produkte den anbietenden Unternehmen oder auch der Ärzteschaft als sogenannte Selbstzahlerleistungen finanzielle und wirtschaftliche Vorteile verschaffen, jedoch dürfen diese Interessen weder nach den medizinethischen Prinzipien des Wohlergehens und Nichtschadens, noch nach dem individualistischen sowie auch dem hybriden Prinzip der Nutzen-Risiken-Abwägung über die Interessen der Anwendenden gestellt werden, wenn sie deren Wohlergehen und Gesundheit gefährden.

Ältere Personen, die keine pathologisch erniedrigten Hormonwerte aufweisen, haben anhand der Datenlage möglicherweise sogar keinerlei Nutzen von einer Behandlung, setzen sich jedoch schwerwiegenden Risiken aus. Doch gerade in der Anti-Aging-Medizin soll ja diese Gruppe von Menschen mit der Behandlung angesprochen werden. Bei beiden Prinzipien (individualistische und hybride Form), die in der medizinischen Therapie und Forschung angewendet werden sollen, wird ein größerer Nutzen gegenüber den Risiken vorausgesetzt, jedoch ist insbesondere bei der Hormontherapie der Nutzen einer Behandlung mit Hormonen für Anti-Aging-Zwecke infrage zu stellen.

Unter Berücksichtigung des individualistischen Prinzips sowie auch der hybriden Mischform der Nutzen-Risiko-Abwägung kann anhand der Datenlage aus dem Forschungsstand eine Behandlung mit den genannten Hormonen zur Beeinflussung von Alternsvorgängen und zum Erreichen von Anti-Aging-Zielen daher nicht als geeignet, akzeptabel und zumutbar angesehen werden. Die damit einhergehenden ernstzunehmenden Risiken, die sich für jedes betroffene Individuum ergeben können, werden anhand der vorliegenden Studien weder von größeren individuellen Chancen noch von der Summe der Chancen überwogen.

Unter Berücksichtigung der Faktoren für die Zumutbarkeit von Risiken lässt sich für die Hormontherapie Folgendes festhalten: Hinsichtlich der Frage nach der Reversibilität hat sich gezeigt, dass einige der aufgetretenen Nebenwirkungen, wie die zunehmende Einlagerung von Flüssigkeit im Gewebe bei der Behandlung mit hGH oder Herzrhythmusstörungen unter Behandlung mit DHEA, nach Beenden der Therapie reversibel waren. Es muss hier jedoch angezweifelt werden, dass schwerwiegende Risiken wie beispielsweise Tumore nach Therapieabbruch ebenfalls reversibel sind, wenn sie erst einmal ausgelöst wurden. Die günstigen Effekte der Hormone auf Parameter der Körperzusammensetzung oder Wechseljahresbeschwerden könnten auch mit anderen weniger riskanten Alternativen erreicht werden. Zu nennen sind hierbei pflanzliche Alternativen oder auch einfach körperliche Bewegung, die in einigen Studien sowohl allein als auch in Kombination mit den verabreichten Hormonen zu den gleichen Effekten führte. Insgesamt zeigte die Hormonbehandlung in Studien keine großen Effekte auf die Verlängerung der gesunden Lebensspanne. Wirkungen im Sinne einer möglichen Verlängerung der Lebensspanne insgesamt sind mehr als fraglich. Die Ungewissheit der Auswirkungen einer Hormonbehandlung im höheren Alter ist daher ebenfalls hoch, so dass unter Berücksichtigung dieser Faktoren die Behandlung älterer Menschen mit Hormonen als Anti-Aging-Präparate als unzumutbar bewertet werden muss.

## 4.6 Abwägung der Chancen und Risiken von Anwendungen zur Beeinflussung der Telomerenbiologie

### 4.6.1 Indirekte Anti-Aging-Anwendungen

Auch wenn die genauen Zusammenhänge zwischen der Telomerenlänge und bestimmten Lebensstilfaktoren nicht vollständig untersucht sind, insbesondere im Hinblick auf mögliche Kausalitäten, so ist bereits lange bekannt, dass Lebensstilfaktoren wie körperliche Bewegung, Gewichtsreduktion bei Übergewicht oder auch eine Ernährungsumstellung sich günstig auf die Gesundheit auswirken und das Risiko für bestimmte Erkrankungen verringern können (Herold 2019). Damit können diese Lebensgewohnheiten die Gesundheit und das Wohlbefinden bis ins hohe Alter fördern, was sich insbesondere positiv auf die gesunde Lebensspanne auswirkt und indirekt möglicherweise auch auf die Langlebigkeit, wenn dem Auftreten bestimmter Erkrankungen, die das Sterblichkeitsrisiko erhöhen, vorgebeugt werden kann. Durch regelmäßige körperliche Aktivität kann zudem Mobilitätseinschränkungen, die mit einem erhöhten Risiko für Stürze und deren Folgeerscheinungen im höheren Alter einhergehen, vorgebeugt und damit die Lebensqualität im Alter verbessert werden. Für ältere Menschen kann die Verbesserung der Gesundheit dazu führen, dass ihre Selbstständigkeit bis ins hohe Alter erhalten bleibt und die Pflegebedürftigkeit reduziert wird. Damit bietet dieser Ansatz nicht nur individuelle, sondern ebenfalls gesellschaftliche Chancen.

Dem autonomen Entschluss von Individuen, ihre Gesundheit im Rahmen der eigenen körperlichen Möglichkeiten zu fördern, stehen keine gravierenden gesundheitlichen oder ethischen Risiken entgegen. Schließlich sollen nach dem Prinzip des Wohlergehens das Wohlbefinden und die Gesundheit aktiv gefördert werden (Droste et al. 2003). Voraussetzung hierfür ist, dass kein Zwang auf die Individuen ausgeübt wird und die Autonomie jedes Einzelnen gewahrt bleibt.

Bei den kommerziell angebotenen Tests zur Bestimmung der Telomerenlänge verhält es sich hingegen anders. Auch wenn hierbei nicht unbedingt mit gravierenden medizinischen Risiken bei der Durchführung dieser Tests zu rechnen ist, da es sich lediglich um eine Blutentnahme handelt, können sie dennoch mit einigen individuellethischen Risiken einhergehen. Dazu gehört das mögliche Auslösen von Ängsten durch unerwartet negative Ergebnisse für die Anwendenden. Das Ergebnis, dass jemand kurze Telomere hat, könnte für den Betroffenen eher belastend als von Nutzen sein, zudem können diese Tests die künftige Gesundheit nicht sicher voraussagen. Darüber hinaus gibt es kein Kontrollorgan, das die Wirksamkeit und Risikoeinschätzung dieser Testverfahren sowie deren Methoden zur Bestimmung der Telomerenlänge überprüft (Blackburn und Epel 2017). Kritisiert wird zudem ein möglicher Missbrauch von Daten der Anwendenden durch andere Personen. Wenn grundsätzlich eine gesunde Lebensweise als gesundheitsförderlich angesehen wird, stellt sich die Frage nach der Sinnhaftigkeit der Durchführung kommerzieller Tests. Zudem sind diese Tests für die An-



wendenden häufig mit hohen Kosten verbunden (Braun 2011; Leslie 2011). Den eher geringen oder fraglichen Chancen steht daher eine Reihe individualethischer Risiken entgegen. Eine Gefährdung der Prinzipien des Wohlergehens und Nichtschadens kann hierbei nicht ausgeschlossen werden. Zudem kann man nicht davon ausgehen, dass der individuelle Nutzen solcher Tests die damit einhergehenden Risiken für die Individuen entsprechend dem individualistischen Prinzip der Chancen-Risiken-Abwägung aufwiegt. Positiv zu bewerten wäre es, wenn diese Tests dazu beitragen, eine möglichst große Anzahl an Personen für die eigenverantwortliche Förderung ihrer Gesundheit zu sensibilisieren. Dies könnte sich wiederum positiv auf die gesunde Lebensspanne im hohen Alter auswirken und die bereits zuvor genannten individualethischen und gesellschaftlichen Chancen beinhalten. So könnte eine erfolgreiche Förderung der Gesundheit bis ins hohe Alter die Pflegebedürftigkeit reduzieren und das Gesundheitssystem entlasten. Entsprechend dem hybriden Prinzip der Chancen-Risiken-Abwägung müssten jedoch diese Chancen für die Allgemeinheit die Risiken für jedes einzelne Individuum, dessen Telomerenlänge getestet wird, überwiegen. Ob diese Tests jedoch tatsächlich zu einer solchen Sensibilisierung in der Gesellschaft beitragen, ist ungewiss.

#### 4.6.2 Direkte Anti-Aging-Anwendungen

Von diesen indirekten Methoden zur Beeinflussung der Telomere müssen bei der Abwägung der Chancen und Risiken die direkten Anti-Aging-Methoden abgegrenzt werden, bei denen von außen zugeführte Substanzen auf die Telomere wirken sollen. Bei dem oral einzunehmendem TA-65 konnten auf der Seite der Chancen einige günstige Effekte auf die Knochendichte, Hautalterung, Immunabwehr, den Glukose- und Fettstoffwechsel sowie auf den Blutdruck und das Sehvermögen beobachtet werden (Bernardes de Jesus 2012; Dow und Harly 2016). Diese Effekte, die in den jeweiligen Geweben und Organen bestimmten altersbedingten Erscheinungen entgegenwirken können, tragen zur Erhaltung der gesunden Lebensspanne und dem Wohlbefinden im höheren Alter bei. Eindeutige Effekte hinsichtlich einer Verlängerung des menschlichen Lebens konnten in den genannten Studien mit Telomerase-Aktivatoren bislang nicht beobachtet werden.

Den beschriebenen Chancen steht das Risiko der möglichen Krebsentstehung gegenüber. Obwohl in den mit TA-65 durchgeführten Studien immer wieder betont wurde, dass ein erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen bislang nicht nachzuweisen war (Bernardes de Jesus 2011), besteht eine große Unsicherheit hinsichtlich der Langzeitfolgen einer länger andauernden Behandlung. Bei Tieren führte eine Überaktivierung der Telomerase in einer Reihe von Untersuchungen zu einem erhöhten Krebsrisiko (Artandi et al. 2002; Gonzalez-Suarez et al. 2001; Canela et al. 2004). Der Nutzen einer Behandlung für einige der beschriebenen altersassoziierten Erscheinungen würde durch das Auftreten von schweren lebensbedrohlichen Erkrankungen wie Krebs relativiert werden. Die Eintrittswahrscheinlichkeit dieses Risikos ist jedoch nicht bekannt. Wenn hier zudem argumentiert wird, dass das Potenzial, mit dem TA-65 die Telomerase zu aktivieren vermag, eher zu gering ist, um die Entstehung von Krebs zu initiieren (Andrews und West 2009), so stellt sich die Frage, ob eine Einnahme

überhaupt zu gewünschten Effekten auf den Alternsprozess führen kann. Andernfalls wäre eine Anwendung als sinnlos zu bezeichnen.

Darüber hinaus ist nicht geklärt, ob eine Verlängerung der Telomere, die aus der Telomerase-Aktivierung resultiert, ausschließlich als positiv für die Gesundheit anzusehen ist, da auch lange Telomere mit bestimmten Erkrankungen assoziiert worden sind. Eine Anwendung der direkten Methoden zur Telomerase-Aktivierung könnte daher eher zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität führen. Zugleich kann die Anwendung kostspieliger Telomerase-Aktivatoren eine finanzielle Belastung für die Anwendenden bedeuten. Zudem wurden die Wirkung und Sicherheit kommerziell angebotener Telomerase-Aktivatoren angezweifelt, z. B. wenn es um die Frage geht, in welchem Ausmaß sie die Telomerase aktivieren können und wie sich eine längerfristige Behandlung auf das Wohlergehen und die Gesundheit auswirken (Andrews und West 2009; Sprouse et al. 2012). Als kritisch anzusehen ist insbesondere die Tatsache, dass TA-65 als Nahrungsergänzungsmittel geführt wird und sich damit der medizinischen Kontrolle entzieht, obwohl es eindeutig medizinische Wirkungen verspricht. Eine Behandlung, die keine Chancen bietet, deren Sicherheit angezweifelt werden muss oder deren Anwendung im Hinblick auf die Folgen mit einer so großen Unsicherheit behaftet ist, dass die Chancen eher gering erscheinen, kann nicht wünschenswert sein. Bei einer derartigen Behandlung werden sowohl das Prinzip des Wohlergehens als auch das Nichtschadensprinzip missachtet.

Aufgrund der drohenden Risiken und der bestehenden Unsicherheit hinsichtlich der Folgen und der Risikowahrscheinlichkeit kann entsprechend dem individualistischen Prinzip nicht sicher davon ausgegangen werden, dass der Nutzen der Telomerase-Aktivatoren für die Anwendenden in jedem Fall größer ist als das Risiko, dem sich jede Person durch die Anwendung aussetzt. Da nur eine geringe Studienzahl zur Wirkung und Sicherheit von oral verabreichten Telomerase-Aktivatoren vorliegt, ist es schwierig, eine Abwägung der Chancen und Risiken vorzunehmen und zu einem konkreten Ergebnis hinsichtlich der Verwendung für Anti-Aging-Zwecke zu gelangen. Auch hier müssten weitere und längerfristige Studien durchgeführt werden. Bei unzureichender Datenlage sollten die Telomerase-Aktivatoren jedoch nicht voreilig als wirksame und sichere Anti-Aging-Anwendungen bezeichnet werden.

Auf gesellschaftlicher Ebene wäre es denkbar, dass günstige Wirkungen der Telomerase-Aktivierung aufs Altern bei vielen Personen in ihrer Summe von gesellschaftlichem Nutzen sein könnten, wenn sie dabei helfen, die gesunde Lebensspanne zu verlängern, die Gebrechlichkeit und Pflegebedürftigkeit in höherem Alter reduzieren und damit wiederum das Gesundheitssystem finanziell entlasten. Zum Erreichen dieses gesellschaftlichen Nutzens darf jedoch entsprechend dem *hybrid risk-weighing principle* die Gesundheit jeder einzelnen anwendenden Person nicht aufs Spiel gesetzt werden, indem sie durch diese Behandlung einem erhöhten Risiko für bestimmte Erkrankungen ausgesetzt ist (Ove hansson 2004). Genauso wenig dürfen die Interessen der Anwendenden für den Nutzen anderer geopfert werden (Ove hansson 2004; Nida-Rümelin 1996). Wenn jedoch ein Unternehmen Produkte auf dem Markt mit

einer medizinischen Wirkung anbietet, ohne dass es sich dabei um ein Medikament handelt und die Wirkung und Sicherheit nicht ausreichend in wissenschaftlichen Studien nachgewiesen worden sind, werden die Interessen der Anwendenden und ihre Gesundheit für den wirtschaftlichen Nutzen des Unternehmens geopfert.

Im Vergleich zu den oralen Telomerase-Aktivatoren verspricht der gentherapeutische Ansatz neben der Beeinflussung bestimmter altersassoziierter Vorgänge im Organismus ebenso eine Wirkung auf die Verlängerung der Lebensspanne insgesamt. Diese Effekte wurden bislang jedoch nur bei Tieren beobachtet, so dass nicht sicher ist, ob eine solche Behandlung auch bei Menschen zu einer Lebensverlängerung führt. Selbst wenn diese Wirkung tatsächlich zu erreichen wäre, stellt sich bezogen auf das durch die Telomerase-Expression drohende Risiko für Krebserkrankungen die Frage, ob eine Verlängerung des Lebens erstrebenswert ist, wenn damit zugleich ein erhöhtes Risiko für das Erleiden schwerer Erkrankungen einhergeht.

Die Verlängerung der Lebensspanne durch eine gesteigerte Telomerase-Expression, ohne dass zugleich das Risiko für Krebserkrankungen erhöht ist, ist in Studien mit Mäusen hauptsächlich dadurch erreicht worden, dass zuvor genetisch veränderte und krebsresistente Tiere gezüchtet wurden (Tomas-Loba et al. 2008). Ein solches Vorgehen würde beim Menschen jedoch neben der technischen Schwierigkeit gravierende ethische und rechtliche Probleme mit sich bringen und ist nicht umsetzbar.

Obwohl in den genannten Studien der gentherapeutischen Telomerase-Aktivierung keine erhöhte Inzidenz an Krebserkrankungen gegenüber der Kontrollgruppe beschrieben wurde (Bernardes de Jesus et al. 2012), sollte beachtet werden, dass es bislang nur wenige Studien zu diesem Ansatz gibt. Zudem birgt die Gentherapie als Verfahren noch weitere relevante Risiken. Hierzu zählen Risiken wie die bereits erwähnte Irreversibilität des Verfahrens sowie mögliche Immunreaktionen und Unverträglichkeiten des Körpers gegenüber den verwendeten viralen Vektoren. Darüber hinaus bestehen ethische Bedenken, ob eine Gentherapie überhaupt wünschenswert ist (Fuchs 2011).

Der Nutzen und die Sicherheit der gentherapeutischen Telomerase-Aktivierung sind beim Menschen wissenschaftlich bislang nicht geklärt und mit großer Unsicherheit behaftet. Eine eindeutige Abwägung der Chancen und Risiken ist daher auch hier schwierig. Ob die Chancen die Risiken überwiegen, die sich für jedes einzelne Individuum ergeben können, ist ungewiss. Falls es durch Fehler der Kontrollmechanismen dazu kommen sollte, dass die Gentherapie sich nicht nur auf somatische Zellen, sondern ebenfalls auf Zellen der Keimbahn auswirkt, könnte dies nicht nur für die jeweils behandelte Person, sondern ebenso für ihre Nachkommen Folgen haben. Ethisch betrachtet ist es ein großer Unterschied, ob man sich selbst einem Risiko aussetzt oder andere Personen. So ist es ethisch und rechtlich nicht erlaubt, die Gesundheit der Anwendenden für ökonomische Vorteile absichtlich zu gefährden, da hierbei die Individualrechte jedes Einzelnen verletzt werden (Nida-Rümelin 1996). Dies

widerspricht zudem sowohl dem individualistischen als auch dem hybriden Prinzip der Risiko-Nutzen-Abwägung.

Bezogen auf die Kriterien der Zumutbarkeit von Risiken lässt sich festhalten, dass bei der Gentherapie ein hohes Risiko dafür vorliegt, dass der Eingriff irreversibel ist. Eine Tumorentstehung wäre durch das Absetzen der Präparate ebenfalls nicht einfach rückgängig zu machen. Die Unsicherheit gegenüber den Auswirkungen der Behandlung ist recht hoch. Als risikoarme Alternative gibt es zudem die von Blackburn und Epel (2017) bevorzugte natürliche Methode zur Beeinflussung der individuellen Telomerenlänge durch Lebensstilfaktoren und Lebenseinstellung. Daher sollten die Risiken des Verfahrens auch unter Beachtung der Kriterien für die Zumutbarkeit als unzumutbar angesehen werden.

#### 4.7 Fazit und Ausblick

Ziel dieser Arbeit war es, den Forschungsstand zu verschiedenen Anti-Aging-Ansätzen aus dem Bereich der Hormontherapie und Telomerenforschung zu ermitteln und diese Ansätze hinsichtlich ihrer Chancen und Risiken unter ethischen Aspekten zu bewerten.

Im Hinblick auf diese Zielsetzung wurden anhand wissenschaftlicher Studien die möglichen Anti-Aging-Ansätze aus beiden Forschungsbereichen herausgearbeitet. Es wurde untersucht, ob diese Ansätze Chancen bieten, die verfolgten Anti-Aging-Ziele zu erreichen. Auf Grundlage des Forschungsstandes wurden zudem die mit diesen Ansätzen einhergehenden Risiken ermittelt. Anschließend erfolgte eine Abwägung der Chancen und Risiken der Anti-Aging-Ansätze aus dem jeweiligen Forschungsgebiet unter Einbeziehung ethischer Prinzipien. Während die Abwägung bislang für beide Forschungsgebiete (Hormontherapie und Telomerenforschung) jeweils getrennt voneinander erfolgte, werden im Folgenden die Ergebnisse der Chancen-Risiken-Abwägung beider Forschungsbereiche zusammengeführt und miteinander verglichen für eine abschließende Bewertung der Ansätze hinsichtlich der Frage, ob es wünschenswert bzw. ethisch vertretbar ist, die genannten Risiken für die zu erwartenden Chancen einzugehen. Anschließend werden die Ergebnisse dieser Untersuchung im Kontext der allgemeinen Anti-Aging-Debatte kritisch diskutiert.

Im Vergleich zur Telomerenforschung war die Verwendung von Hormonpräparaten zur Beeinflussung altersbedingter Veränderungen und gesundheitlicher Beeinträchtigungen älterer Menschen bereits viel länger Gegenstand wissenschaftlicher Forschung. Da es sich beim Altern um einen multifaktoriellen Mechanismus handelt, der durch viele verschiedene Vorgänge und Ursachen bedingt ist, ist es nach heutigem Wissensstand allerdings eher unwahrscheinlich, dass das Altern und die Langlebigkeit des gesamten Organismus allein durch Hormone zu beeinflussen sind. So gab es auch in den hier ermittelten Studien keine eindeutigen wissenschaftlichen Belege dafür, dass eine Verabreichung von Hormonen die Lebensspanne insgesamt zu verlängern vermag. Zudem hat sich in Studien mit den verschiedenen Hormonen gezeigt, dass sowohl niedrige Hormonkonzentrationen als auch ein Hormonüberschuss

die Sterblichkeit erhöhen können. Die generelle Verabreichung von Hormonpräparaten an ältere gesunde Personen mit dem Ziel günstige Anti-Aging-Wirkungen zu erreichen, muss daher als gefährlich angesehen werden, insbesondere wenn die Ausgangswerte vor einer Behandlung nicht bestimmt wurden.

Möglicherweise sind jedoch günstige Wirkungen auf einige altersassoziierte körperliche Veränderungen und Stoffwechselprozesse zu erwarten, wie in Studien gezeigt werden konnte. Unter den günstigen Wirkungen wurden hauptsächlich Effekte auf einige Parameter der Körperzusammensetzung beschrieben, wie eine Zunahme von Muskelmasse, Muskelkraft und Knochendichte sowie eine Abnahme der Fettgewebsmasse. Die Chancen sollten jedoch auch hier kritisch gesehen werden, da die Änderungen dieser Parameter nicht zu Verbesserungen der Funktionalität und körperlichen Leistungsfähigkeit führten. Die Annahme, dass die Anhebung der Hormonkonzentrationen das Altern und damit assoziierte Erkrankungen und Beeinträchtigungen verhindern oder hinauszögern kann, hat sich nicht bestätigt.

Viele Studien haben zudem eine Reihe schwerwiegender und ernstzunehmender Risiken aufgedeckt. Besonders gravierend war hier das begünstigte Auftreten lebensbedrohlicher Erkrankungen wie Krebs oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Unter Testosteronbehandlung wurden zudem kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Übergewicht und Hyperlipidämie begünstigt. Daher muss befürchtet werden, dass entgegen den angestrebten Anti-Aging-Zielen die gesunde Lebensspanne sowie das Leben insgesamt eher verkürzt und die Lebensqualität beeinträchtigt werden könnte.

Die Versprechen von Anbieter\*innen von Anti-Aging-Präparaten sowie das Verhalten von Anti-Aging-Mediziner\*innen und Anwender\*innen der Anti-Aging-Produkte stehen im Widerspruch zu dieser anhand wissenschaftlicher Studien ermittelten Datenlage, wie an einigen Beispielen der Hormontherapie wie der steigenden Anzahl an Testosteronverschreibungen deutlich wird. Aus dieser Diskrepanz zwischen der ernüchternden Studienlage, die eher geringe Anti-Aging-Chancen der Hormontherapie aufzeigt, und dem tatsächlichen Verhalten der Anbieter\*innen und Anwender\*innen von Anti-Aging-Produkten, ergeben sich Risiken, die medizinethische Prinzipien gefährden.

Nach Abwägung der individuaethischen und gesellschaftlichen Risiken und Chancen ist aus medizinischer und ethischer Sicht die generelle bzw. pauschale Verwendung der untersuchten Hormone für die Behandlung altersassoziiierter Erkrankungen oder die Beeinflussung des Alterungsprozesses nicht akzeptabel. Sinnvoll ist die Behandlung nur für bestimmte Indikationen, wenn beispielsweise ein tatsächlicher Hormonmangel vorliegt und die Person unter ihren Beschwerden schwer zu leiden hat. Eine pauschale, medizinisch nicht kontrollierte Behandlung gesunder Personen mit Hormonpräparaten, bei der auch die individuellen Hormonkonzentrationen nicht bekannt sind und die mit der Absicht eingenommen werden, den Alternsprozess hinauszuzögern oder gar aufzuhalten, sind hinsichtlich ihrer Chancen nicht sinnvoll und hinsichtlich der damit einhergehenden Risiken auch nicht wünschenswert. Der Verkauf von DHEA als Nahrungsergänzungsmittel, eine nicht ausreichende Kennzeichnung

und Aufklärung über die Wirkungen, Risiken und Nebenwirkungen sowie erwähnte Qualitätsmängel sind Beispiele dafür, dass hierbei die Gesundheit der Anwendenden für rein wirtschaftliche Interessen geopfert wird. Insbesondere am Beispiel der Östrogen-therapie wird deutlich, dass es sehr riskant sein kann, Technologien oder Verfahren ohne ausreichende Datenlage anzuwenden. Dieser Aspekt unterstreicht wiederum die Notwendigkeit einer Abwägung der Chancen und Risiken neuer Technologien, die auch auf die neueren Anti-Aging-Ansätze zur Beeinflussung der Telomerenbiologie angewendet werden sollte. Dennoch hat sich bei der Bearbeitung dieser Thematik gezeigt, dass auch hier bereits Produkte angewendet oder angeboten werden, die nicht ausreichend wissenschaftlich erforscht wurden.

Der Zusammenhang zwischen der Telomerenbiologie und dem Altern ist besser erforscht als bei der Hormontherapie. In einer Vielzahl an Studien konnte nachgewiesen werden, dass die mit dem Alter voranschreitende Verkürzung der Telomere wesentlich am Alternsprozess beteiligt ist und zur Entstehung altersassoziierter Erkrankungen beiträgt (Blackburn und Epel 2017). Daher ist es durchaus denkbar und nicht von vornherein abwegig, dass die Beeinflussung der Telomere Auswirkungen auf den Alterungsprozess insgesamt haben könnte. Ein weiterer Unterschied zur Hormontherapie liegt darin, dass hier neben der pharmakologischen Ebene, die durch die oral einzunehmenden Telomerase-Aktivatoren repräsentiert wird, ebenso indirekte, weniger invasive Methoden wie die Beeinflussung der Telomere durch bestimmte Lebensweisen sowie die deutlich invasiveren gentherapeutischen Ansätze von Bedeutung sind. Dabei fällt auf, dass insbesondere bei den indirekten Methoden eine große Anzahl an Studien vorliegt, die einen möglichen Zusammenhang zwischen der Telomerenlänge und bestimmten Lebensstilfaktoren untersuchten. Die meisten Studien sind hier jedoch Querschnittsstudien, in denen nicht die Wirkung von Lebensstilfaktoren auf die gleichen Personen über mehrere Jahre untersucht wurden.

Allerdings gibt es bislang nur wenige Studien, in denen die Wirkung und Sicherheit der Methoden zur direkten Beeinflussung der Telomerenverkürzung bei Menschen untersucht wurden, zu denen die oralen Telomerase-Aktivatoren und der gentherapeutische Ansatz zählen. Ausgehend von Untersuchungen mit Tiermodellen, bei denen das Leben von Mäusen tatsächlich verlängert werden konnte, wird auch eine Anti-Aging-Wirkung bei Menschen angenommen. Jedoch sind die Ergebnisse nicht einfach auf Menschen übertragbar.

Die Gemeinsamkeit mit der Hormontherapie liegt insbesondere darin, dass auch im Bereich der Telomerenforschung bereits Produkte auf dem Markt angeboten werden, obwohl die Zusammenhänge noch nicht ausreichend wissenschaftlich erforscht wurden. Durch eine unkontrollierte Anwendung, deren Sicherheit und Wirksamkeit nicht ausreichend belegt sind, ist es daher denkbar, dass auch hier bislang ungeahnte Risiken auftreten können. So wird auch hier das Risiko der Krebsentstehung befürchtet.

Unter Abwägung der Chancen und Risiken der verschiedenen Methoden zur Beeinflussung der Telomerenbiologie sind daher aktuell die indirekten Methoden vorzuziehen, wenn es um die Sicherheit der Anwendenden geht. Die Änderung von Lebensgewohnheiten hin zu einem

gesünderen Lebensstil, zu dem regelmäßige Bewegung, ausgewogene Ernährung und Stressbewältigungsmaßnahmen gehören, kann sich günstig auf die gesunde Lebensspanne auswirken und möglichen chronischen und altersassoziierten Erkrankungen vorbeugen. Dadurch könnte die gesunde Lebensspanne verlängert und die Lebensqualität gesteigert werden. Ein gesunder Lebensstil kann sich zudem günstig auf den Alternsprozess und die Lebensdauer insgesamt auswirken.

Im Vergleich zur Hormontherapie zeigen Studien aus dem Bereich der Telomerenforschung vielversprechendere Ergebnisse hinsichtlich möglicher Zusammenhänge mit dem Altern und altersassoziierten Erkrankungen. Eine günstige Beeinflussung der Telomere könnte daher durchaus in einer verbesserten Lebensqualität und Erhaltung der gesunden Lebensspanne oder sogar Verlängerung der Lebensspanne als mögliche Chancen resultieren. Auffällig hierbei war, dass die invasivste Methode auch die vielversprechendsten Ergebnisse im Hinblick auf Anti-Aging lieferte, jedoch hauptsächlich bei Tieren. Die Langzeitwirkungen sind jedoch sowohl bei der gentherapeutischen Methode als auch bei oralen Telomerase-Aktivatoren unklar. Zur Verminderung oder Beseitigung vorliegender Unsicherheiten in Bezug auf die Rolle der Telomere im Alternsprozess, wäre es wichtig, mehr Studien mit menschlichen Probanden durchzuführen, in denen über möglichst lange Zeiträume bei den gleichen Personen die verschiedenen Einflüsse auf die Telomerenlänge wie bestimmte Verhaltensweisen oder auch Telomerase-Aktivatoren untersucht werden, um signifikante Ergebnisse hinsichtlich der Wirkung und Sicherheit zu erhalten.

Auch Blackburn und Epel (2017) distanzieren sich in ihrem Buch „Die Entschlüsselung des Alterns. Der Telomer-Effekt“ von künstlichen Methoden der Telomerase-Aktivierung, wie z. B. der Einnahme künstlich hergestellter Telomerase-Aktivatoren, da deren Unbedenklichkeit bislang nicht in klinischen Langzeitstudien nachgewiesen wurde. Sie bevorzugen die natürliche Telomerenbeeinflussung durch Lebensstilfaktoren. Ein gesunder Lebensstil wird hier als die sicherste Anti-Aging-Methode empfohlen. Dabei sind die positiven Auswirkungen einer gesunden Lebensweise in der Medizin schon lange bekannt. Neu ist hierbei lediglich der Zusammenhang mit der Telomerenbiologie.

Entgegen den Anti-Aging-Theorien, auf denen die Verabreichung von Hormonpräparaten wie auch die Telomerase-Aktivierung basiert, führen niedrige Hormonkonzentrationen und kurze Telomere nicht immer zu ungünstigen Erscheinungen und sind daher nicht pauschal als negativ zu bewerten. Die zusätzliche Gabe von Hormonen oder Substanzen zur Aktivierung der Telomerase muss daher als sehr kritisch erachtet werden. Insbesondere bei der Hormontherapie gibt es keine eindeutigen Ergebnisse darüber, dass die Erhöhung der Hormonkonzentration das Leben insgesamt verlängern kann. Bei verschiedenen Hormonen wurden sowohl niedrige Konzentrationen als auch ein Hormonüberschuss mit erhöhter Sterblichkeit assoziiert. Es scheint hier eine optimale Dosis für eine günstige Wirkung zu geben, die jedoch unbekannt ist.

Bei der Auseinandersetzung mit der Anti-Aging-Thematik fiel auf, dass je nach Disziplin verschiedene Debatten über Anti-Aging mit jeweils unterschiedlichen Problemzugriffen geführt wurden. Für diese Arbeit war dabei insbesondere die medizinisch-naturwissenschaftliche sowie die ethische Debatte über Anti-Aging von Bedeutung. In der medizinischen und naturwissenschaftlichen Forschung steht die Machbarkeit des Anti-Agings im Mittelpunkt. Die medizinische Debatte konzentrierte sich dabei hauptsächlich auf Wirkungen und Wirksamkeit von Anti-Aging-Interventionen, deren Realisierbarkeit sowie das Problem mangelnder Evidenz (Spindler 2014). So lässt sich auch an den zahlreichen Studien, die hier im Rahmen des Forschungsstandes dargestellt wurden, aufzeigen, dass in der Anti-Aging-Forschung die Wirkung und Machbarkeit von Anti-Aging-Eingriffen im Mittelpunkt stehen. In ethischen Untersuchungen über Anti-Aging stehen hingegen die Ziele des Anti-Aging und deren Wünschbarkeit im Vordergrund. Dabei sind häufig die Auswirkungen der radikalsten Ziele des Anti-Agings wie eine deutliche Lebensverlängerung oder Abschaffung des Alterns Gegenstand der Diskussion (Spindler 2014).

Während auf der einen Seite eine allgemeine ethische Debatte insbesondere über die Ziele der Anti-Aging-Medizin geführt wurde, gibt es auf der anderen Seite eine Vielzahl an Anti-Aging-Maßnahmen, die bereits angewendet werden, obwohl eine große Unsicherheit über deren tatsächliche Wirkungen und Risiken besteht. Im Unterschied zu der allgemeinen ethischen Debatte über Anti-Aging-Medizin, die sich mit den allgemeinen Anti-Aging-Zielen auseinandersetzten, ging es in dieser Arbeit darum, die ethischen Aspekte konkreter Anti-Aging-Interventionen zweier Forschungsbereiche zu untersuchen. Dabei hat sich gezeigt, dass die häufig im Zusammenhang mit der Anti-Aging-Medizin geäußerten Befürchtungen hinsichtlich drohender Risiken und Probleme durchaus gerechtfertigt sind. Anhand des Forschungsstandes und der ermittelten Risiken zeigt sich, dass nicht nur die Anti-Aging-Ziele an sich problematisch sind, sondern dass bereits die verschiedenen Forschungsansätze und Anti-Aging-Interventionen mit einer Reihe von Risiken einhergehen und ethisch problematisch sind. Anhand einiger konkreter Beispiele aus den Bereichen der Hormontherapie und Telomerenforschung ließ sich aufzeigen, dass die hier untersuchten Anwendungen das medizinethische Prinzip der Autonomie, des Wohlergehens, der Schadensvermeidung und der Gerechtigkeit gefährden können. Diese medizinethischen Prinzipien dienen auch in der allgemeinen ethischen Debatte über Anti-Aging häufig als normative Bezugspunkte. Diese Arbeit steht damit sowohl in Bezug zur medizinisch-naturwissenschaftlichen als auch zur ethischen Debatte über Anti-Aging. Die allgemeinen ethischen Aspekte der Anti-Aging-Thematik wurden hier jedoch auf zwei konkrete Forschungsbereiche angewendet. Die untersuchten Anti-Aging-Anwendungen wurden nicht nur in Bezug auf deren Wirkung und Wirksamkeit kritisch diskutiert, sondern ebenfalls hinsichtlich der Einhaltung ethischer Prinzipien. Damit werden in dieser Arbeit die unterschiedlichen Problemzugriffe der medizinisch-naturwissenschaftlichen und der ethischen Debatte zusammengeführt, während beide Debatten meistens getrennt voneinander geführt wurden.



Zudem hat sich gezeigt, dass mit diesen sogenannten Anti-Aging-Interventionen die beabsichtigten Anti-Aging-Ziele meist gar nicht erreicht werden können. Obwohl ein Erlangen insbesondere der radikalen Anti-Aging-Ziele, wie eine deutliche Verlängerung der Lebensspanne, durchaus ethisch problematisch wäre, sollte man sich in der ethischen Auseinandersetzung mit der Anti-Aging-Thematik jedoch nicht allein auf solche Zukunftsszenarien konzentrieren. Wie sich in dieser Arbeit gezeigt hat, sollte man sich vielmehr zunächst kritisch und ethisch mit den konkreten Anti-Aging-Ansätzen selbst und den daraus abgeleiteten Anwendungen auseinandersetzen.

Auch Stuckelberger (2008) nahm in ihrer TA-SWISS-Studie Bezug auf die medizinisch-naturwissenschaftliche und die ethische Debatte. Jedoch wurden auch hier beide Debatten getrennt voneinander betrachtet. So gibt Stuckelberger einen Überblick über das große Feld der Anti-Aging-Medizin und deren Anwendungen, darunter auch Hormontherapien mit den Forschungsstand von 2008. In diesem Zusammenhang werden die medizinischen Wirkungen, Nebenwirkungen und Risiken der Hormonanwendungen zusammengefasst sowie das Problem mangelnder Evidenz thematisiert. Auch hier stand die Machbarkeit des Anti-Agings im Vordergrund. Dabei fällt auf und ist auch bereits von anderer Seite kritisiert worden, dass Stuckelberger die Effizienz der dargestellten Anti-Aging-Anwendungen positiver einschätzt als andere Anti-Aging-Kritiker\*innen (Spindler 2014) und positiver als es der in dieser Arbeit erhobene Forschungsstand zulässt, zumindest im Hinblick auf die Hormontherapie. Anwendungen aus der Telomerenforschung fanden in der TA-SWISS-Studie noch keine wesentliche Beachtung. So schreibt Stuckelberger (2008, S. 177), dass viele Anti-Aging-Anwendungen effektiv, einige jedoch mit hohen Risiken behaftet seien. Die Anti-Aging-Medizin sieht sie dabei nicht nur als ökonomischen Trend, sondern als Chance, die Lebensqualität älterer Menschen zu steigern (Stuckelberger 2008, S. 3). Daher wird empfohlen, wirksame Anti-Aging-Medizin und Forschung zu fördern, nicht wirksame Anwendungen hingegen zu untersagen. In Bezug auf die Hormontherapie wird bei Stuckelberger ebenfalls die Problematik gesehen, dass die Verabreichung von Hormonen in einer zu hohen Dosis und über einen zu langen Zeitraum mit gravierenden Risiken einhergehen kann und dass mehr Forschung hierzu benötigt wird. Zudem sollte laut Stuckelberger (2008, S. 115) die Anwendung von z. B. Wachstumshormon bei älteren gesunden Menschen nur unter medizinischer Kontrolle erfolgen. Die generelle Verabreichung von Hormonen zu Anti-Aging-Zwecken wird hierbei jedoch nicht in Frage gestellt. In der Abwägung der Chancen und Risiken der Hormontherapie in dieser Promotion hat sich jedoch gezeigt, dass man zum Teil gravierende Risiken für relativ geringe Chancen eingeht. Zudem hat sich gezeigt, dass insbesondere beim Wachstumshormon eine geringere Konzentration mit einer längeren Lebenszeit assoziiert wurde, so dass man grundsätzlich den Anti-Aging-Ansatz, Hormone zu substituieren um Anti-Aging-Wirkungen zu erhalten, anzweifeln muss.

Des Weiteren gibt Stuckelberger einen Überblick über allgemeine ethische Positionen und Probleme der Anti-Aging-Medizin. Diese ethischen Aspekte beziehen sich allgemein auf die Anti-Aging-Medizin und deren Zielsetzung, jedoch nicht konkret auf die dargestellten Anti-

Aging-Praktiken. In dieser Promotion werden die Chancen und Risiken der konkreten Anti-Aging-Anwendungen hingegen unter Bezugnahme auf medizinethische Prinzipien kritisch diskutiert und abgewogen. Neben der Telomerenforschung geht diese Promotion daher auch in diesem Aspekt über die Studie von Stuckelberger hinaus.

Da es sich bei der Anti-Aging-Thematik um ein großes Feld mit einer Vielzahl an Interventionen und Forschungsansätzen handelt, das im Rahmen einer solchen Arbeit nicht komplett untersucht werden kann, erfolgte eine Begrenzung der Thematik auf zwei exemplarische Anti-Aging-Bereiche. Zudem beschränkte sich die Literaturrecherche auf deutsche und englische Literatur. Auch der Untersuchungszeitraum wurde begrenzt, so dass diejenigen Studien aus beiden Forschungsgebieten ausgewertet wurden, die bis zum Jahr 2018 veröffentlicht worden waren. Die Literaturrecherche war 2018 abgeschlossen. Das bedeutet, dass der Stand der Anti-Aging-Forschung für beide Gebiete bis zum Jahr 2018 dargestellt wurde und auf der Grundlage dieses Forschungsstandes die Abwägung der Chancen und Risiken sowie die ethische Bewertung erfolgten. Die Konzentration auf zwei Bereiche der Anti-Aging-Forschung erlaubte dabei eine umfassendere Untersuchung und Darstellung des Forschungsstandes und der Chancen und Risiken der Anwendungen in den beiden Bereichen als es beispielsweise bei Stuckelberger der Fall ist.

Da es sich bei der Anti-Aging-Forschung um ein aktuelles und fortwährend entwickelndes Gebiet handelt, muss man davon ausgehen, dass bereits eine Reihe neuer Erkenntnisse über den Alternsprozess und deren Beeinflussung seitdem erlangt wurden und viele weitere noch gewonnen werden. Zudem beinhaltet das große Anti-Aging-Feld eine Vielzahl weiterer Anti-Aging-Praktiken, die zusammen mit neuen Erkenntnissen möglicherweise vielversprechendere Ergebnisse hinsichtlich der Beeinflussung des Alterns liefern und damit eventuell bessere Chancen, die Anti-Aging-Ziele zu erreichen. Vielversprechende Anti-Aging-Wirkungen wurden z. B. in Studien zur Kalorienrestriktion berichtet. Mit Kalorienrestriktion konnte bei unterschiedlichen Tierorganismen in Studien deren durchschnittliche und maximale Lebensspanne verlängert werden, zudem zeigten sich günstige Effekte auf kognitive Funktionen und eine protektive Wirkung hinsichtlich altersassoziierter neurodegenerativer Erkrankungen wie Demenz (Pifferi et al. 2018; Horie et al. 2016; Wahl et al. 2017). Eine schützende Wirkung in Bezug auf das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen, Bluthochdruck oder Krebs konnte auch bei Menschen beobachtet werden (Al-Regaiey 2016). Ein anderes Beispiel sind Antioxidantien, mit denen oxidativer Stress reduziert, das Immunsystem gefördert und die gesunde Lebensspanne verlängert werden soll. Auch sie gelten als weniger invasive Anti-Aging-Anwendungen und werden in der Anti-Aging-Forschung untersucht (Shetty et al. 2018; Tan et al. 2018). Vielversprechende Ergebnisse bei der Behandlung von kognitiven Beeinträchtigungen und der Alzheimer Demenz lieferten dabei in Studien die Antioxidantien Resveratrol und Curcumin (Shetty et al. 2018). Eine Risiko-Chancen-Abwägung könnte in diesen Fällen andere Ergebnisse liefern und möglicherweise sogar positiver ausfallen. Doch auch stärker invasive Methoden werden in der Anti-Aging-Forschung weiterverfolgt. Hierzu zählen z. B. Transfusionen von Blutplasma von jungen Individuen auf Ältere. Durch die

Verabreichung von Blutplasma von jungen Spendern mit den darin enthaltenen Molekülen sollen alternde Zellen und Gewebe bei älteren Menschen regeneriert werden (Shetty et al. 2018; Castellano 2018). Des Weiteren werden auch Stammzelltherapien erforscht. In Tiermodellen konnten über eine Implantation oder Injektion bestimmter Stammzellen in Studien günstige Wirkungen auf die Gehirnleistung im Alter beobachtet werden (Shetty et al. 2018; Zhang et al. 2017). Bei derart invasiven Methoden muss man davon ausgehen, dass sie nicht nur mit einer Vielzahl an medizinischen Risiken einhergehen, sondern auch zahlreiche ethische Fragen aufwerfen.

Die hier durchgeführte Untersuchung bezieht sich lediglich auf zwei Beispiele aus der Anti-Aging-Forschung und unterliegt den genannten Einschränkungen. Dennoch lässt sich aus dieser Untersuchung für die Zukunft schlussfolgern, dass bei neuen Technologien zunächst deren Chancen und Risiken abgewogen werden sollten, ehe diese als neue Anti-Aging-Praktiken beworben und der Allgemeinheit angeboten werden. Für eine solche Abwägung ist jedoch eine umfassende Studienzahl mit möglichst vielen Teilnehmern und ausreichende Langzeitstudien erforderlich, um ein möglichst umfassendes Bild über die Chancen und Risiken zu erhalten. Wie sich in der Untersuchung gezeigt hat, besteht auch in den Bereichen der Hormontherapie und Telomerenforschung dahingehend noch Forschungsbedarf.

Zudem hat sich gezeigt, dass nicht nur die vielfach diskutierten Anti-Aging-Ziele ethisch problematisch sind, sondern bereits die einzelnen Anti-Aging-Praktiken. Wie sich gezeigt hat können sie das Wohlergehen und die Sicherheit der Anwender gefährden und werfen Gerechtigkeitsfragen auf. Das große, heterogene Anti-Aging-Feld umfasst eine Vielzahl an unterschiedlichen Forschungsbereichen und Interventionen, die auf unterschiedlichen Ebenen in den menschlichen Organismus eingreifen, die von äußeren Anwendungen bis hin zu Anwendungen auf der zellulären und sogar genetischen Ebenen reichen. Die ethische Auseinandersetzung mit diesem großen Feld sollte daher nicht allein deren Ziel der Lebensverlängerung oder Abschaffung des Alters kritisch diskutieren.

Wie sich bei der Telomerenforschung gezeigt hat, können bereits bestimmte Forschungsansätze weitreichende Folgen haben und ethisch problematisch sein wie z. B. gentherapeutische Eingriffe. Auch der pharmakologische Ansatz, der sowohl bei den Telomerase-Aktivatoren als auch bei der Hormontherapie verfolgt wird und die Einnahme von Präparaten unter bewusster Inkaufnahme gravierender Risiken für einen eher geringen Nutzen und ohne therapeutischen Zweck umfasst, ist ethisch problematisch.

In dieser Arbeit wird deutlich, dass die medizinisch-naturwissenschaftliche und ethische Ebene auch im Hinblick auf den ethischen Anti-Aging-Diskurs gemeinsam betrachtet werden sollten. Für die Abwägung neuer Anti-Aging-Praktiken sollten daher nicht nur rein medizinische Chancen und Risiken ermittelt und abgewogen werden. Ebenso ist es von Bedeutung die konkreten Ansätze und Anti-Aging-Interventionen unter ethischen Aspekten kritisch zu diskutieren und z. B. unter Bezugnahme auf medizinethische Prinzipien zu bewerten.

## 5 Zusammenfassung

Zahlreiche Eingriffsmöglichkeiten in Alternsvorgänge wurden in den letzten Jahrzehnten wissenschaftlich untersucht und werden bis heute erforscht. Daneben gibt es eine Vielzahl an äußeren und inneren Anwendungen und Produkten, die unter dem Begriff „Anti-Aging“ oder „Anti-Aging-Medizin“ zusammengefasst und vermarktet werden. Anti-Aging bezeichnet dabei ein heterogenes Feld von Methoden, die das Ziel verfolgen, gesundes Altern zu fördern, das Auftreten altersassoziierter Erkrankungen und Funktionseinschränkungen zu verhindern sowie auch das Altern selbst zu verlangsamen bzw. hinauszuzögern oder sogar den Alternsprozess aufzuhalten oder umzukehren.

In dieser Dissertation wurde der Schwerpunkt auf die beiden Bereiche Hormontherapie und Telomerenforschung gesetzt, da beide einen medizinischen Ursprung aufweisen sowie einen langen Zeitraum und ein breites Spektrum an medizinischer Forschung umfassen. Ziel war es dabei, den Forschungsstand verschiedener Anti-Aging-Ansätze aus beiden Forschungsbereichen zu ermitteln und diese Ansätze hinsichtlich ihrer Chancen und Risiken unter ethischen Aspekten zu bewerten. Für die Auswahl war zudem von Bedeutung, dass die Anti-Aging-Anwendungen beider Bereiche ein großes Spektrum an Anti-Aging-Zielen verfolgen. Sowohl bei der Hormontherapie als auch der Telomerenforschung wurden in Studien Wirkungen auf Langlebigkeit und Verlängerung der Lebensspanne insgesamt, aber auch auf die Verbesserung der Gesundheit und Lebensqualität im hohen Alter und die Verhinderung altersassoziierter Erkrankungen und Beeinträchtigungen untersucht.

Anhand wissenschaftlicher Studien wurden die möglichen Anti-Aging-Ansätze sowie die damit einhergehenden Chancen und Risiken aus beiden Forschungsbereichen eruiert. Anschließend erfolgte die Abwägung der Chancen und Risiken der Ansätze und deren Bewertung unter medizinethischen Aspekten. Methodisch orientierte sich diese Dissertation dabei an dem Verfahren der Technikfolgenabschätzung (TA) und insbesondere dem HTA als spezialisierte Form, bei dem Auswirkungen bewertet werden, die mit der Nutzung von gesundheitlichen Verfahren, Technologien und Prozeduren einhergehen. Entsprechend dem Konzept des HTA, bei dem neben Kriterien wie Wirksamkeit oder Wirtschaftlichkeit auch soziale und ethische Aspekte für die Technologiebewertung von Bedeutung sind, wurde in dieser Arbeit der Schwerpunkt auf medizinethische Aspekte gesetzt. Als Bewertungsgrundlage dienten dabei die vier klassischen Prinzipien der Medizinethik nach Beauchamp und Childress, denen man sich auch in der allgemeinen medizinethischen Anti-Aging-Debatte bedient. Daneben waren für die Abwägung der Chancen und Risiken der ermittelten Anti-Aging-Ansätze und deren Bewertung die Prinzipien der Risiko-Nutzen-Abwägung nach Ove Hansson von Bedeutung. Orientiert an den klassischen Prinzipien der Medizinethik sowie den Prinzipien der Risiko-Nutzen-Abwägung nach Ove Hansson wurden die Anti-Aging-Ansätze aus beiden Forschungsbereichen hinsichtlich ihrer Chancen und Risiken bewertet und miteinander verglichen. Anhand der Ergebnisse lässt sich für die Hormontherapie zusammenfassen, dass sich die von der Anti-Aging-Medizin häufig geäußerte Annahme, die Anhebung

der Hormonkonzentration könne das Altern und damit assoziierte Erkrankungen und Beeinträchtigungen verhindern oder hinauszögern, in Studien nicht bestätigt hat. Unter den günstigen Wirkungen einer Hormonbehandlung wurden zwar Effekte auf einige Parameter wie Muskelkraft, Muskelmasse oder Knochendichte beschrieben, die jedoch nicht in Verbesserungen von Funktionalität oder Leistungsfähigkeit resultierten. Es gab zudem keine eindeutigen wissenschaftlichen Belege dafür, dass die Hormontherapie die Lebensspanne insgesamt verlängern kann. Es konnten hingegen eine Reihe schwerwiegender Risiken wie das Auftreten lebensbedrohlicher Erkrankungen im Zusammenhang mit der Hormontherapie ermittelt werden, so dass entgegen der erwarteten Anti-Aging-Wirkungen eher eine Beeinträchtigung der Lebensqualität und sogar eine Verkürzung der gesunden Lebensspanne befürchtet werden muss. Im Vergleich dazu konnte in Studien aus der Telomerenforschung aufgezeigt werden, dass die altersassoziierte Verkürzung der Telomere am Alternsprozess wesentlich beteiligt ist und zur Entstehung von Erkrankungen beiträgt. Eine Vielzahl an Studien wies darauf hin, dass ein gesunder Lebensstil die Telomere vor einer zu raschen Verkürzung schützen kann, sich damit günstig auf die gesunde Lebensspanne und Lebensqualität auswirken und altersassoziierten Erkrankungen vorbeugen kann. Invasivere Anti-Aging-Ansätze, bei denen die Telomere aktiv über eine Telomerase-Aktivierung entweder über orale Aktivatoren oder gentherapeutisch erfolgen soll, lieferten zudem Hinweise darauf, dass die Lebensspanne insgesamt verlängert werden kann. Allerdings stützen sich diese Ergebnisse hauptsächlich auf Untersuchungen an Tiermodellen. Es gab nur wenige Studien, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit oraler Telomerase-Aktivatoren bei Menschen untersucht wurde. Bei unkontrollierter Anwendung nicht ausreichend hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit geprüfter Produkte müssen daher ebenfalls noch ungeahnte, gravierende Risiken befürchtet werden. Im Zusammenhang mit der Telomerase-Aktivierung wird insbesondere ein erhöhtes Krebsrisiko befürchtet. So ließ sich aus der Risikoermittlung aufzeigen, dass sowohl Anti-Aging-Ansätze der Hormontherapie als auch der Telomerenforschung die medizinischen Prinzipien des Wohlergehens und der Schadensvermeidung sowie auch die Prinzipien der Autonomie und Gerechtigkeit gefährden können. Die hier durchgeführte Untersuchung an zwei Beispielen aus der Anti-Aging-Forschung hat gezeigt, dass nicht nur die vielfach in der ethischen Anti-Aging-Debatte diskutierten Anti-Aging-Ziele ethisch problematisch sind, sondern bereits die verschiedenen Forschungsansätze und Interventionen, mit denen die Ziele erreicht werden sollen. Da das heterogene Anti-Aging-Feld eine Vielzahl an Forschungsbereichen und Methoden umfasst, die auf unterschiedlichen Ebenen in den Organismus eingreifen, sollten die einzelnen Methoden zunächst hinsichtlich ihrer Chancen und Risiken sowie unter ethischen Aspekten bewertet werden, ehe sie als Anti-Aging-Praktiken beworben und angeboten werden. Für eine umfassende Beurteilung ist eine ausreichende Studienzahl mit Langzeitstudien von Bedeutung. Wie sich an diesen Beispielen aus der Anti-Aging-Forschung zeigt, besteht hier noch Forschungsbedarf.

## 6 Literaturverzeichnis

- Albright F, Bloomberg E, Smith PH (1940): Postmenopausal osteoporosis. *Trans Assoc Am Physicians* 55, 298–305
- Alexopoulou O, Jamart J, Maiter D, Hermans MP, De Hertogh R, De Nayer P, Buyschaert M (2001): Erectile dysfunction and lower androgenicity in type 1 diabetic patients. *Diabetes Metab* 27, 329–336
- Allolio B, Arlt W (2002): DHEA treatment: myth or reality? *Trends Endocrinol Metab* 13, 288–294
- Al-Regaiey KA (2016): The effects of calorie restriction on aging: a brief review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 20, 2468–2473
- Alvarez A, Cacabelos R, Sanpedro C, García-Fantini M, Alexandre M (2007): Serum TNF-alpha levels are increased and correlate negatively with free IGF-I in Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 28, 533–536
- Andrews W, West M (2009): Turning on immortality: the debate over telomerase activation. *Life Extension Magazine*, August 2009
- Arlt W (2006): Androgen therapy in women. *European Journal of Endocrinology* 154, 1–11
- Arlt W, Allolio B (2013): Therapeutisches Potenzial von DHEA. Stellungnahme der Kommission Hormontoxikologie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie. [http://www.endokrinologie.net/stellungnahmen\\_70702.php](http://www.endokrinologie.net/stellungnahmen_70702.php); abgerufen am 06.07.2017
- Arlt W, Justl HG, Callies F, Reincke M, Hübler D, Oettel M, Ernst M, Schulte HM, Allolio B (1998): Oral dehydroepiandrosterone for adrenal androgen replacement: pharmacokinetics and peripheral conversion to androgens and estrogens in young healthy females after dexamethasone suppression. *J Clin Endocrinol Metab* 83, 1928–1934
- Arlt W, Haas J, Callies F, Reincke M, Hübler D, Oettel M, Ernst M, Schulte HM, Allolio B (1999): Biotransformation of oral dehydroepiandrosterone in elderly men: significant increase in circulating estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 84, 2170–2176
- Arnal JF, Scarabin PY, Trémollières F, Laurell H, Gourdy P (2007): Estrogens in vascular biology and disease: where do we stand today? *Curr Opin Lipidol* 18, 554–560
- Arnold JT (2009): DHEA metabolism in prostate: For better or worse? *Mol Cell Endocrinol* 301, 83–88
- Artandi SE, Alson S, Tietze MK, Sharpless NE, Ye S, Greenberg RA, Castrillon DH, Horner JW, Weiler SR, Carrasco RD, DePinho RA (2002): Constitutive telomerase expression promotes mammary carcinomas in aging mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99, 8191–8196
- Arzneimittel-Richtlinie/ Anlage 4 (Therapiehinweise) 1996: Anlage IV zum Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung. Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17. AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln. Beschluss vom 12.09.1996 (BAnz. 1996, S. 12 015), zuletzt geändert am 08.05.2015
- Atlantis E, Lange K, Martin S, Haren MT, Taylor A, O'Loughlin PD, Marshall V, Wittert GA (2011): Testosterone and modifiable risk factors associated with diabetes in men. *Maturitas* 68, 279–285
- Atturu G, Brouillette S, Samani NJ, London NJM, Sayers RD, Bown MJ (2010): Short leukocyte telomere length is associated with abdominal aortic aneurysm (AAA). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 39, 559–564
- Aviv A (2006): Telomeres and Human Somatic Fitness. *The Journals of Gerontology: Series A* 61, 871–873
- Bailey SM, Murnane JP (2006): Telomeres, chromosome instability and cancer. *Nucleic Acids Res* 34, 2408–

2417

- Baillargeon J, Urban RJ, Ottenbacher KJ, Pierson KS, Goodwin JS (2013): Trends in Androgen Prescribing in the United States, 2001 to 2011. *JAMA Intern Med* 173, 1465–1466
- Baker LD, Barsness SM, Borson S, Merriam GR, Friedman SD, Craft S, Vitiello MV (2012): Effects of growth hormone–releasing hormone on cognitive function in adults with mild cognitive impairment and healthy older adults: results of a controlled trial. *Arch Neurol* 69, 1420–1429
- Balistreri CR, Pisano C, Merlo D, Fattouch K, Caruso M, Incalcaterra E, Colonna-Romano G, Candore G (2012): Is the mean blood leukocyte telomere length a predictor for sporadic thoracic aortic aneurysm? Data from a preliminary study. *Rejuvenation Res* 15, 170–173
- Banerjee I, Clayton PE (2007): Growth hormone treatment and cancer risk. *Endocrinol Metab Clin North Am* 36, 247–263
- Banta D (2009): What is technology assessment? *Int J Technol Assess Health Care* 25 Suppl 1, 7–9
- Bär C, Blasco MA (2016): Telomeres and telomerase as therapeutic targets to prevent and treat age-related diseases. *F1000Res* 5, F1000 Faculty Rev-89
- Bär C, Bernardes de Jesus B, Serrano R, Tejera A, Ayuso E, Jimenez V, Formentini I, Bobadilla M, Mizrahi J, de Martino A, et al. (2014): Telomerase expression confers cardioprotection in the adult mouse heart after acute myocardial infarction. *Nat Commun* 5, 5863
- Barnhart KT, Freeman E, Grisso JA, Rader DJ, Sammel M, Kapoor S, Nestler JE (1999): The effect of dehydroepiandrosterone supplementation to symptomatic perimenopausal women on serum endocrine profiles, lipid parameters, and health-related quality of life. *J Clin Endocrinol Metab* 84, 3896–3902
- Barrett-Connor E, Edelstein SL (1994): A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate and cognitive function in an older population: the Rancho Bernardo Study. *J Am Geriatr Soc* 42, 420–423
- Barrett-Connor E, Khaw KT, Yen SS (1986): A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate, mortality, and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 315, 1519–1524
- Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D, Patay B (1999): Endogenous sex hormones and cognitive function in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 84, 3681–3685
- Bartke A (2005): Minireview: role of the growth hormone/insulin-like growth factor system in mammalian aging. *Endocrinology* 146, 3718–3723
- Bartke A, Coschigano K, Kopchick J, Chandrashekar V, Mattison J, Kinney B, Hauck S (2001): Genes that prolong life: relationships of growth hormone and growth to aging and life span. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56, B340–349
- Basar MM, Aydin G, Mert HC, Keles I, Caglayan O, Orkun S, Batislam E (2005): Relationship between serum sex steroids and Aging Male Symptoms score and International Index of Erectile Function. *Urology* 66, 597–601
- Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM, Eder R, Tennstedt S, Ulloor J, Zhang A, et al. (2010): Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 363, 109–122
- Bastianetto S, Ramassamy C, Poirier J, Quirion R (1999): Dehydroepiandrosterone (DHEA) protects hippocampal cells from oxidative stress-induced damage. *Brain Res Mol Brain Res* 66, 35–41
- Beauchamp TL, Childress JF: Principles of biomedical ethics. Oxford University Press, New York 2001
- Bellar D, Glickman EL, Juvancic-Heltzel J, Gunstad J (2011): Serum insulin like growth factor-1 is associated with working memory, executive function and selective attention in a sample of healthy, fit older adults. *Neuroscience* 178, 133–137

- Bernardes de Jesus B, Schneeberger K, Vera E, Tejera A, Harley CB, Blasco MA (2011): The telomerase activator TA-65 elongates short telomeres and increases health span of adult/old mice without increasing cancer incidence. *Aging Cell* 10, 604–621
- Bernardes de Jesus B, Vera E, Schneeberger K, Tejera AM, Ayuso E, Bosch F, Blasco MA (2012): Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer. *EMBO Mol Med* 4, 691–704
- Berryman DE, Christiansen JS, Johannsson G, Thorner MO, Kopchick JJ (2008): Role of the GH/IGF-1 axis in lifespan and healthspan: lessons from animal models. *Growth Horm IGF Res* 18, 455–471
- Besson A, Salemi S, Gallati S, Jenal A, Horn R, Mullis PS, Mullis PE (2003): Reduced longevity in untreated patients with isolated growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 88, 3664–3667
- Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Montori VM, Task Force, Endocrine Society (2010): Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 95, 2536–2559
- Bielecki C, Stallmach A (2012): Kolorektales Karzinom bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. *Onkologie* 18, 248–253
- Binder E (2008): Gesundheit: Hormonpillen für drei Euro im US-Supermarkt. *Die Welt* (online), 26.04.2008. <https://www.welt.de/gesundheit/article1941582/Hormonpillen-fuer-drei-Euro-im-US-Supermarkt.html>; abgerufen am 12.07.2016
- Binstock RH (2003): The war on „anti-aging medicine“. *Gerontologist* 43, 4–14
- Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Dawson-Hughes B (2008): Additive benefit of higher testosterone levels and vitamin D plus calcium supplementation in regard to fall risk reduction among older men and women. *Osteoporos Int* 19, 1307–1314
- Blackburn EH, Gall JG (1978): A tandemly repeated sequence at the termini of the extrachromosomal ribosomal RNA genes in Tetrahymena. *J Mol Biol* 120, 33–53
- Blackburn EH, Epel ES: *Die Entschlüsselung des Alterns: Der Telomer-Effekt*. 3. Auflage; Goldmann, München 2017
- Blackman MR, Sorkin JD, Münzer T, Bellantoni MF, Busby-Whitehead J, Stevens TE, Jayme J, O'Connor KG, Christmas C, Tobin JD, et al. (2002): Growth hormone and sex steroid administration in healthy aged women and men: a randomized controlled trial. *JAMA* 288, 2282–2292
- Bloch M, Schmidt PJ, Danaceau MA, Adams LF, Rubinow DR (1999): Dehydroepiandrosterone treatment of midlife dysthymia. *Biol Psychiatry* 45, 1533–1541
- Blunder S, Messner B, Aschacher T, Zeller I, Türkcan A, Wiedemann D, Andreas M, Blüschke G, Laufer G, Schachner T, Bernhard D (2012): Characteristics of TAV- and BAV-associated thoracic aortic aneurysms—smooth muscle cell biology, expression profiling, and histological analyses. *Atherosclerosis* 220, 355–361
- Boccardi V, Herbig U (2012): Telomerase gene therapy: a novel approach to combat aging. *EMBO Mol Med* 4, 685–687
- Boccardi V, Paolisso G (2014): Telomerase activation: A potential key modulator for human healthspan and longevity. *Ageing Research Reviews* 15, 1–5
- Boccardi V, Paolisso G, Mecocci P (2016): Nutrition and lifestyle in healthy aging: the telomerase challenge. *Aging (Albany NY)* 8, 12–15
- Bodemer W: Transduktion mittels viraler Vektoren. In: Hartmann W (Hrsg.): *Gendoping: die Dopingbekämpfung rüstet sich (Wissenschaftliche Berichte und Materialien des Bundesinstituts für Sportwissenschaft)*. Sport u. Buch Strauß, Köln 2003, 45–51



- Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M, Holt SE, Chiu CP, Morin GB, Harley CB, Shay JW, Lichtsteiner S, Wright WE (1998): Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* 279, 349–352
- Brand JS, van der Schouw YT (2010): Testosterone, SHBG and cardiovascular health in postmenopausal women. *Int J Impot Res* 22, 91–104
- Braun M (2011): Zellenuntersuchung: Bluttest ermittelt das wahre Alter Ihres Körpers. *Die Welt* (online), 18.05.2011. <https://www.welt.de/gesundheit/article13379326/Bluttest-ermittelt-das-wahre-Alter-Ihres-Koerpers.html>; abgerufen am 23.08.2014
- Brawer MK (2004): Testosterone Replacement in Men with Andropause: An Overview. *Rev Urol* 6, S9–S15
- Brugts MP, van den Beld AW, Hofland LJ, van der Wansem K, van Koetsveld PM, Frystyk J, Lamberts SWJ, Janssen J a. MJL (2008): Low circulating insulin-like growth factor I bioactivity in elderly men is associated with increased mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 93, 2515–2522
- Burger K (2016): Wechseljahre des Mannes: Die Pharmaindustrie ist begeistert. *Die Tageszeitung: taz* (online), 23.07.2016. <https://taz.de/Wechseljahre-des-Mannes/!5321056/>; abgerufen am 20.09.2016
- Busch RJ: Genterapie – Optionen christlicher Ethik. In: Hallek M, Winnacker EL (Hrsg.): *Ethische und juristische Aspekte der Genterapie*. Utz, München 1999
- Buseman CM, Wright WE, Shay JW (2012): Is telomerase a viable target in cancer? *Mutat Res* 730, 90–97
- Buvat J, Maggi M, Guay A, Torres LO (2013): Testosterone deficiency in men: systematic review and standard operating procedures for diagnosis and treatment. *J Sex Med* 10, 245–284
- Calado R, Young N (2012): Telomeres in disease. *F1000 Med Rep* 4, 8
- Calder PC (2005): Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *Biochem Soc Trans* 33, 423–427
- Calof OM, Singh AB, Lee ML, Kenny AM, Urban RJ, Tenover JL, Bhasin S (2005): Adverse events associated with testosterone replacement in middle-aged and older men: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 60, 1451–1457
- Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F, Marazzi G, Massaro R, Miceli M, Mammi C, Piepoli M, Fini M, Rosano GMC (2009): Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol* 54, 919–927
- Campa D, Martino A, Varkonyi J, Lesueur F, Jamrozziak K, Landi S, Jurczynszyn A, Marques H, Andersen V, Jurado M, et al. (2015): Risk of multiple myeloma is associated with polymorphisms within telomerase genes and telomere length. *Int J Cancer* 136, E351–358
- Campisi J, Yaswen P (2009): Aging and cancer cell biology, 2009. *Aging Cell* 8, 221–225
- Canela A, Martín-Caballero J, Flores JM, Blasco MA (2004): Constitutive expression of tert in thymocytes leads to increased incidence and dissemination of T-cell lymphoma in Lck-Tert mice. *Mol Cell Biol* 24, 4275–4293
- Cappola AR, Xue QL, Walston JD, Leng SX, Ferrucci L, Guralnik J, Fried LP (2006): DHEAS levels and mortality in disabled older women: the Women’s Health and Aging Study I. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 61, 957–962
- Carlson LE, Beattie TL, Giese-Davis J, Faris P, Tamagawa R, Fick LJ, Degelman ES, Specia M (2015): Mindfulness-based cancer recovery and supportive-expressive therapy maintain telomere length relative to controls in distressed breast cancer survivors. *Cancer* 121, 476–484
- Carr MC (2003): The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 88, 2404–2411

- Carro E, Trejo JL, Gerber A, Loetscher H, Torrado J, Metzger F, Torres-Aleman I (2006): Therapeutic actions of insulin-like growth factor I on APP/PS2 mice with severe brain amyloidosis. *Neurobiol Aging* 27, 1250–1257
- Castellano JM (2019): Blood-Based Therapies to Combat Aging. *Gerontology* 65, 84–89
- Cawthon RM, Smith KR, O'Brien E, Sivatchenko A, Kerber RA (2003): Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet* 361, 393–395
- Chae HW, Kim DH, Kim HS (2015): Growth hormone treatment and risk of malignancy. *Korean J Pediatr* 58, 41–46
- Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Gann PH, Ma J, Wilkinson P, Hennekens CH, Pollak M (1998): Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science* 279, 563–566
- Chanson P, Salenave S (2008): Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis* 3, 17
- Chapman IM (2019): Gigantismus und Akromegalie. MSD Manual, Website der Merck & Co., Inc. 2019; <https://www.msmanuals.com/de-de/profi/endokrine-und-metabolische-krankheiten/erkrankungen-der-hypophyse/gigantismus-und-akromegalie>; aufgerufen am 03.04.2020
- Chen P, Xie Y, Shen E, Li GG, Yu Y, Zhang CB, Yang Y, Zou Y, Ge J, Chen R, Chen H (2011): Astragaloside IV attenuates myocardial fibrosis by inhibiting TGF- $\beta$ 1 signaling in coxsackievirus B3-induced cardiomyopathy. *Eur J Pharmacol* 658, 168–174
- Chen S, Yeh F, Lin J, Matsuguchi T, Blackburn E, Lee ET, Howard BV, Zhao J (2014): Short leukocyte telomere length is associated with obesity in American Indians: the Strong Heart Family study. *Aging (Albany NY)* 6, 380–389
- Cherkas LF, Hunkin JL, Kato BS, Richards JB, Gardner JP, Surdulescu GL, Kimura M, Lu X, Spector TD, Aviv A (2008): The association between physical activity in leisure time and leukocyte telomere length. *Arch Intern Med* 168, 154–158
- Cherrier MM, Asthana S, Plymate S, Baker L, Matsumoto AM, Peskind E, Raskind MA, Brodtkin K, Bremner W, Petrova A, et al. (2001): Testosterone supplementation improves spatial and verbal memory in healthy older men. *Neurology* 57, 80–88
- Cherrier MM, Matsumoto AM, Amory JK, Asthana S, Bremner W, Peskind ER, Raskind MA, Craft S (2005): Testosterone improves spatial memory in men with Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neurology* 64, 2063–2068
- Cherrier MM, Matsumoto AM, Amory JK, Johnson M, Craft S, Peskind ER, Raskind MA (2007): Characterization of verbal and spatial memory changes from moderate to supraphysiological increases in serum testosterone in healthy older men. *Psychoneuroendocrinology* 32, 72–79
- Christiansen JJ, Andersen NH, Sørensen KE, Pedersen EM, Bennett P, Andersen M, Christiansen JS, Jørgensen JOL, Gravholt CH (2007): Dehydroepiandrosterone substitution in female adrenal failure: no impact on endothelial function and cardiovascular parameters despite normalization of androgen status. *Clin Endocrinol (Oxf)* 66, 426–433
- Chu LW, Tam S, Lee PWH, Wong RLC, Yik PY, Tsui W, Song Y, Cheung BMY, Morley JE, Lam KSL (2008): Bioavailable testosterone is associated with a reduced risk of amnesic mild cognitive impairment in older men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 68, 589–598
- Chuaire L (2006): Telomere and Telomerase: Brief review of a history initiated by Hermann Müller and Barbara McClintock. *Colombia Médica* 37, 332–335
- Cirigliano M (2007): Bioidentical hormone therapy: a review of the evidence. *J Womens Health (Larchmt)* 16, 600–631
- Clarke BL, Ebeling PR, Jones JD, Wahner HW, O'Fallon WM, Riggs BL, Fitzpatrick LA (2002): Predictors of bone mineral density in aging healthy men varies by skeletal site. *Calcif Tissue Int* 70, 137–145

- Clarkson TB, Appt SE (2005): Controversies about HRT--lessons from monkey models. *Maturitas* 51, 64–74
- Cochrane Deutschland (2021): Health Technology Assessment (HTA). Website der Cochrane Deutschland Stiftung (CDS), 2021. <https://www.cochrane.de/hta>; abgerufen am 20.12.2021
- Colao A, Di Somma C, Spiezia S, Savastano S, Rota F, Savanelli MC, Lombardi G (2008): Growth hormone treatment on atherosclerosis: results of a 5-year open, prospective, controlled study in male patients with severe growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 93, 3416–3424
- Compagnone NA, Mellon SH (1998): Dehydroepiandrosterone: a potential signalling molecule for neocortical organization during development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95, 4678–4683
- Conklin Q, King B, Zanesco A, Pokorny J, Hamidi A, Lin J, Epel E, Blackburn E, Saron C (2015): Telomere lengthening after three weeks of an intensive insight meditation retreat. *Psychoneuroendocrinology Complete*, 26–27
- Cook DM, Ludlam WH, Cook MB (2000): The adult growth hormone deficiency syndrome. *Adv Intern Med* 45, 297–315
- Corey DR (2009): Telomeres and Telomerase: From Discovery to Clinical Trials. *Chem Biol* 16, 1219–1223
- Corona G, Vignozzi L, Sforza A, Maggi M (2013): Risks and Benefits of Late Onset Hypogonadism Treatment: An Expert Opinion. *World J Mens Health* 31, 103–125
- Corona G, Rastrelli G, Maseroli E, Sforza A, Maggi M (2015): Testosterone Replacement Therapy and Cardiovascular Risk: A Review. *World J Mens Health* 33, 130–142
- Daly E, Roche M, Barlow D, Gray A, McPherson K, Vessey M (1992): HRT: an analysis of benefits, risks and costs. *Br Med Bull* 48, 368–400
- Darrow SM, Verhoeven JE, Révész D, Lindqvist D, Penninx BWJH, Delucchi KL, Wolkowitz OM, Mathews CA (2016): The Association Between Psychiatric Disorders and Telomere Length: A Meta-Analysis Involving 14,827 Persons. *Psychosom Med* 78, 776–787
- Davis AH (2015): Anti-ageing face serum in tumour alert: Product that claims to make skin genetically younger linked to liver cancer in mice. *The mail on Sunday* (online), 04.04.2015. <https://www.dailymail.co.uk/health/article-3025653/Anti-ageing-face-serum-tumour-alert-Product-claims-make-skin-genetically-younger-linked-cancer.html>; abgerufen am 12.05.2017
- Davis SR, Shah SM, McKenzie DP, Kulkarni J, Davison SL, Bell RJ (2008): Dehydroepiandrosterone sulfate levels are associated with more favorable cognitive function in women. *J Clin Endocrinol Metab* 93, 801–808
- de Boer H, Blok GJ, Van der Veen EA (1995): Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocr Rev* 16, 63–86
- de Grey ADNJ (2003): An engineer's approach to the development of real anti-aging medicine. *Sci Aging Knowledge Environ* 2003, VP1
- de Grey ADNJ (2005a): Resistance to debate on how to postpone ageing is delaying progress and costing lives. *EMBO Rep* 6, S49–S53
- de Grey ADNJ (2005b): Life extension, human rights, and the rational refinement of repugnance. *J Med Ethics* 31, 659–663
- Degerman S, Domellöf M, Landfors M, Linder J, Lundin M, Haraldsson S, Elgh E, Roos G, Forsgren L (2014): Long leukocyte telomere length at diagnosis is a risk factor for dementia progression in idiopathic parkinsonism. *PLoS One* 9, e113387
- Denham J, Nelson CP, O'Brien BJ, Nankervis SA, Denniff M, Harvey JT, Marques FZ, Codd V, Zukowska-Szczechowska E, Samani NJ, et al. (2013): Longer leukocyte telomeres are associated with ultra-endurance exercise independent of cardiovascular risk factors. *PLoS One* 8, e69377

- Denham J, O'Brien BJ, Prestes PR, Brown NJ, Charchar FJ (2016): Increased expression of telomere-regulating genes in endurance athletes with long leukocyte telomeres. *J Appl Physiol* (1985) 120, 148–158
- Derckx P: Engineering substantially prolonged human lifespans: Biotechnological enhancement and ethics. In: Edmondson R und Kondratowitz HJ (Hrsg.): *Valuing Older People: A Humanist Approach to Ageing*. Policy Press, Bristol 2009, 177–198
- Desveaux L, Lee A, Goldstein R, Brooks D (2015): Yoga in the Management of Chronic Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Med Care* 53, 653–661
- Dettmer U: Genetik. In: Dettmer U, Folkerts M, Kächler E, Sönnichsen A (Hrsg.): *Intensivkurs Biochemie*. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München 2005, 207-269
- Deutscher Ethikrat (Hrsg.): *Eingriffe in die menschliche Keimbahn. Stellungnahme*. Deutscher Ethikrat, Berlin 2019
- Deutsches Krebsinformationszentrum (2021): Krebsinformationsdienst: Wie entsteht Krebs? Wenn aus gesunden Zellen Tumorzellen werden. Website des Deutschen Krebsinformationszentrums, 05.07.2021. <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/grundlagen/krebsentstehung.php>; abgerufen am 20.09.2021
- DGE (2015): 58. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), 18.-21.03.15, Lübeck. Wechseljahre des Mannes gibt es nicht: Altersbedingter Testosteronmangel betrifft nur wenige. Website der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, 16.03.2015. <https://www.endokrinologie.net/pressemitteilungen-archiv/150316.php>; abgerufen am 20.09.2016
- DGGG (2009): Hormontherapie in der Peri- und Postmenopause (HT). Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. <https://leitlinien.dgk.org/2009/s3-leitlinie-zur-hormontherapie-in-der-peri-und-postmenopause-ht/>; abgerufen am 02.07.2017
- DG-GT (2017): Was ist Genterapie? Website der Deutschen Gesellschaft für Genterapie e.V., 2017. <https://dg-gt.de/Public-patients/Was-ist-Genterapie.aspx>; abgerufen am 15.05.2017
- Dickinson B (2011): Telomere Nobelist: Selling a 'Biological Age' Test. *New Scientist* 2810, 17–18
- Diggs J: Autoimmune Theory of Aging. In: Loue SJ, Sajatovic M (Hrsg.): *Encyclopedia of Aging and Public Health*. Springer US, Boston, MA 2008, 143–144
- Dill T, Hamm CW: Koronare Herzkrankheit. In: Arastéh K, Baenkler H-W: *Duale Reihe Innere Medizin*. 2. Auflage; Thieme, Stuttgart 2009, 36-57
- Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S (2006): Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 295, 1288–1299
- D'Mello MJJ, Ross SA, Briel M, Anand SS, Gerstein H, Paré G (2015): Association between shortened leukocyte telomere length and cardiometabolic outcomes: systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Genet* 8, 82–90
- Dohle GR, Arver S, Bettocchi C, Kliesch S, Punab M, de Ronde W (2013): Leitlinie Männlicher Hypogonadismus. *J. Reproduktionsmed. Endokrinol* 10, 279–292
- Doré S, Kar S, Quirion R (1997): Insulin-like growth factor I protects and rescues hippocampal neurons against beta-amyloid- and human amylin-induced toxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94, 4772–4777
- Dow CT, Harley CB (2016): Evaluation of an oral telomerase activator for early age-related macular degeneration - a pilot study. *Clin Ophthalmol* 10, 243–249
- Droste S, Gerhardus A, Kollek R Methoden zur Erfassung ethischer Aspekte und gesellschaftlicher Wertvorstellungen in Kurz-HTA-Berichten - eine internationale Bestandsaufnahme. 1. Auflage; Videel, Niebüll 2003
- Droste S, Dintsios CM, Gerber A (2010): Information on ethical issues in health technology assessment: how

- and where to find them. *Int J Technol Assess Health Care* 26, 441–449
- Du M, Prescott J, Kraft P, Han J, Giovannucci E, Hankinson SE, De Vivo I (2012): Physical activity, sedentary behavior, and leukocyte telomere length in women. *Am J Epidemiol* 175, 414–422
- Düwell M: Querschnittsfragen der Bioethik. In: Düwell M (Hrsg.): *Bioethik: Methoden, Theorien und Bereiche*. J.B. Metzler, Stuttgart 2008, 100–175
- Dziechciaż M, Filip R (2014): Biological psychological and social determinants of old age: Bio-psycho-social aspects of human aging. *Ann Agric Environ Med* 21, 835–838
- Eberhardt S, Kulp W, von der Schulenburg J-M, Willich SN, Keil T, Greiner W (2007): Hormones for therapy of climacteric afflictions. *GMS Health Technol Assess* 3, Doc03
- Ebinger M, Sievers C, Ivan D, Schneider HJ, Stalla GK (2009): Is there a neuroendocrinological rationale for testosterone as a therapeutic option in depression? *J Psychopharmacol* 23, 841–853
- Effros RB (2003): Replicative senescence: the final stage of memory T cell differentiation? *Curr HIV Res* 1, 153–165
- Ehni HJ: *Ethik der Biogerontologie*. Springer VS, Wiesbaden 2014
- Ehni HJ, Marckmann G (2008): The normative dimensions of extending the human lifespan by age-related biomedical innovations. *Rejuvenation Res* 11, 965–969
- Eichinger T: Anti-Aging als Medizin? Altersvermeidung zwischen Therapie, Prävention und Wunscherfüllung. In: Maio G (Hg): *Altwerden ohne alt zu sein? Ethische Grenzen der Anti-Aging-Medizin*. Karl Alber, Freiburg im Breisgau 2011, 118–155
- Eichinger T: Jenseits von gesund und krank: Ethische Einwände gegen Anti-Aging als Medizin. In: Schicktanz S, Schweda M (Hrsg.): *Pro-Age oder Anti-Aging? Altern im Fokus der modernen Medizin*. Band 35; Campus Verlag, Frankfurt am Main 2012, 309–325
- Eichinger T: *Jenseits der Therapie: Philosophie und Ethik wunscherfüllender Medizin*. transcript Verlag, Bielefeld 2013
- Eichinger T, Bozzaro C: Die bioethische Debatte um Anti-Aging als Lebensverlängerung. Bezugspunkte und Argumentationsmuster. In: Maio G (Hrsg.): *Altwerden ohne Alt zu sein? Ethische Grenzen der Anti-Aging-Medizin*. Karl Alber, Freiburg im Breisgau 2011, 34-70
- Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJJ, Nakhai Pour HR, Aleman A, Lock TMTW, Bosch JLHR, Grobbee DE, van der Schouw YT (2008): Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial. *JAMA* 299, 39–52
- Emminger HA, Kia T: *Exaplan: Das Kompendium der klinischen Medizin*. 7. Auflage; Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München 2010
- English KM, Mandour O, Steeds RP, Diver MJ, Jones TH, Channer KS (2000): Men with coronary artery disease have lower levels of androgens than men with normal coronary angiograms. *Eur Heart J* 21, 890–894
- Epel ES, Blackburn EH, Lin J, Dhabhar FS, Adler NE, Morrow JD, Cawthon RM (2004): Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101, 17312–17315
- Epel ES, Merkin SS, Cawthon R, Blackburn EH, Adler NE, Pletcher MJ, Seeman TE (2008): The rate of leukocyte telomere shortening predicts mortality from cardiovascular disease in elderly men. *Aging (Albany NY)* 1, 81–88
- Ettinger B, Friedman GD, Bush T, Quesenberry CP (1996): Reduced mortality associated with long-term postmenopausal estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 87, 6–12

- Farzaneh-Far R, Lin J, Epel ES, Harris WS, Blackburn EH, Whooley MA (2010): Association of marine omega-3 fatty acid levels with telomeric aging in patients with coronary heart disease. *JAMA* 303, 250–257
- Fauce SR, Jamieson BD, Chin AC, Mitsuyasu RT, Parish ST, Ng HL, Kitchen CMR, Yang OO, Harley CB, Effros RB (2008): Telomerase-based pharmacologic enhancement of antiviral function of human CD8+ T lymphocytes. *J Immunol* 181, 7400–7406
- FDA (2014): Drug safety communications: FDA evaluating risk of stroke, heart attack and death with FDA-approved testosterone products. Safety Announcemen. Website der U.S. Food and Drug Administration, 31.01.2014. <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Drug-Safety-Announcement-for-testosterone-products.pdf>; abgerufen am 12.06.2017
- FDA (2015): FDA Drug Safety Communication: FDA cautions about using testosterone products for low testosterone due to aging; requires labeling change to inform of possible increased risk of heart attack and stroke with use. Safety Announcement. Website der U.S. Food and Drug Administration, 03.03.2015. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm436259.htm>; abgerufen am 12.06.2017
- Fehse B, Domasch S (Hrsg.): Genterapie in Deutschland. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme. Themenband der interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht. 2. Auflage; Forum W – Wiss. Verlag, Dornburg 2011
- Feldman HA, Johannes CB, Araujo AB, Mohr BA, Longcope C, McKinlay JB (2001): Low dehydroepiandrosterone and ischemic heart disease in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts Male Aging Study. *Am J Epidemiol* 153, 79–89
- Ferrini RL, Barrett-Connor E (1998): Sex hormones and age: a cross-sectional study of testosterone and estradiol and their bioavailable fractions in community-dwelling men. *Am J Epidemiol* 147, 750–754
- Ferrucci L, Maggio M, Bandinelli S, Basaria S, Lauretani F, Ble A, Valenti G, Ershler WB, Guralnik JM, Longo DL (2006): Low testosterone levels and the risk of anemia in older men and women. *Arch Intern Med* 166, 1380–1388
- Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, Adams JL, Frasco MA, Cook MB, Fraumeni JF, Hoover RN (2014): Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS One* 9, e85805
- Fishman JR, Binstock RH, Lambrix MA (2008): Anti-aging science: The emergence, maintenance, and enhancement of a discipline. *J Aging Stud* 22, 295–303
- Flood JF, Smith GE, Roberts E (1988): Dehydroepiandrosterone and its sulfate enhance memory retention in mice. *Brain Res* 447, 269–278
- Flynn MA, Weaver-Osterholtz D, Sharpe-Timms KL, Allen S, Krause G (1999): Dehydroepiandrosterone replacement in aging humans. *J Clin Endocrinol Metab* 84, 1527–1533
- Franco C, Brandberg J, Lönn L, Andersson B, Bengtsson B-A, Johannsson G (2005): Growth hormone treatment reduces abdominal visceral fat in postmenopausal women with abdominal obesity: a 12-month placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 90, 1466–1474
- Fuchs M (2006): Biomedizin als Jungbrunnen? Zur ethischen Debatte über künftige Optionen der Verlangsamung des Alterns. *Zeitschrift für medizinische Ethik* 52, 355-366
- Fuchs M: Forschungsethische Aspekte der Genterapie. In: Fehse B, Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (Hrsg.): Genterapie in Deutschland: eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme; Themenband der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht (Forschungsberichte / Interdisziplinäre Arbeitsgruppen, Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften 27). 2. aktualisierte und erw. Aufl; Forum W Wissenschaftlicher Verlag, Merching 2011
- Fusco D, Colloca G, Lo Monaco MR, Cesari M (2007): Effects of antioxidant supplementation on the aging process. *Clin Interv Aging* 2, 377–387
- Garrido MV, Saal K, Beyer M, Erler A (2009): IGeL kritisch betrachtet: Testosteronspiegelbestimmung bei

- gesunden Männern in der „Anti-Aging-Medizin“. *Z Allg Med* **85**, 335–339
- Gazzaruso C, Gola M, Karamouzis I, Giubbini R, Giustina A (2014): Cardiovascular risk in adult patients with growth hormone (GH) deficiency and following substitution with GH—an update. *J Clin Endocrinol Metab* **99**, 18–29
- Genazzani AD, Lanzoni C, Genazzani AR (2007): Might DHEA be considered a beneficial replacement therapy in the elderly? *Drugs Aging* **24**, 173–185
- Gharib H, Cook DM, Saenger PH, Bengtsson BA, Feld S, Nippoldt TB, Rodbard HW, Seibel JA, Vance ML, Zimmerman D, American Association of Clinical Endocrinologists Growth Hormone Task Force (2003): American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children--2003 update. *Endocr Pract* **9**, 64–76
- Giacomini PU (2005): Ageing, science and the cosmetics industry. The micro-inflammatory model serves as a basis for developing effective anti-ageing products for the skin. *EMBO Rep* **6 Spec No**, S45-48
- Gillberg P, Olofsson H, Mallmin H, Blum WF, Ljunghall S, Nilsson AG (2002): Bone mineral density in femoral neck is positively correlated to circulating insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein (IGFBP)-3 in Swedish men. *Calcif Tissue Int* **70**, 22–29
- Giordano R, Bonelli L, Marinazzo E, Ghigo E, Arvat E (2008): Growth hormone treatment in human ageing: benefits and risks. *Hormones (Athens)* **7**, 133–139
- Giovannini S, Marzetti E, Borst SE, Leeuwenburgh C (2008): Modulation of GH/IGF-1 axis: potential strategies to counteract sarcopenia in older adults. *Mech Ageing Dev* **129**, 593–601
- Glei DA, Goldman N, Weinstein M, Risques RA (2015): Shorter Ends, Faster End? Leukocyte Telomere Length and Mortality Among Older Taiwanese. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **70**, 1490–1498
- Goel RM, Cappola AR (2011): Dehydroepiandrosterone sulfate and postmenopausal women. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* **18**, 171–176
- Goglin SE, Farzaneh-Far R, Epel ES, Lin J, Blackburn EH, Whooley MA (2016): Change in Leukocyte Telomere Length Predicts Mortality in Patients with Stable Coronary Heart Disease from the Heart and Soul Study. *PLoS One* **11**, e0160748
- Golden SH, Dobs AS, Vaidya D, Szklo M, Gapstur S, Kopp P, Liu K, Ouyang P (2007): Endogenous sex hormones and glucose tolerance status in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* **92**, 1289–1295
- González-Suárez E, Samper E, Ramírez A, Flores JM, Martín-Caballero J, Jorcano JL, Blasco MA (2001): Increased epidermal tumors and increased skin wound healing in transgenic mice overexpressing the catalytic subunit of telomerase, mTERT, in basal keratinocytes. *EMBO J* **20**, 2619–2630
- Goodman CS (2014): HTA 101. Introduction to health technology assessment. National Library of Medicine. Bethesda in Maryland 2014. [https://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/HTA\\_101\\_FINAL\\_7-23-14.pdf](https://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/HTA_101_FINAL_7-23-14.pdf); abgerufen am 20.12.2021
- Götherström G, Svensson J, Koranyi J, Alpsten M, Bosaeus I, Bengtsson B, Johannsson G (2001): A prospective study of 5 years of GH replacement therapy in GH-deficient adults: sustained effects on body composition, bone mass, and metabolic indices. *J Clin Endocrinol Metab* **86**, 4657–4665
- Grady D (2013): Charting Her Own Course. *The New York Times*, 08.04.2013. <https://www.nytimes.com/2013/04/09/science/elizabeth-blackburn-molecular-biologist-charts-her-own-course.html>; abgerufen am 15.04.2015
- Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, Ernster VL, Cummings SR (1992): Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* **117**, 1016–1037
- Greider CW, Blackburn EH (1985): Identification of a specific telomere terminal transferase activity in

- Tetrahymena extracts. *Cell* **43**, 405–413
- Greider CW, Blackburn EH (1987): The telomere terminal transferase of *Tetrahymena* is a ribonucleoprotein enzyme with two kinds of primer specificity. *Cell* **51**, 887–898
- Greider CW, Blackburn EH (1989): A telomeric sequence in the RNA of *Tetrahymena* telomerase required for telomere repeat synthesis. *Nature* **337**, 331–337
- Greising SM, Baltgalvis KA, Lowe DA, Warren GL (2009): Hormone therapy and skeletal muscle strength: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **64**, 1071–1081
- Grens K (2016): First Data from Anti-Aging Gene Therapy. *The Scientist*, 25.04.2016
- Grimley Evans J, Malouf R, Huppert F, van Niekerk JK (2006): Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation for cognitive function in healthy elderly people. *Cochrane Database Syst Rev* CD006221
- Gruman GJ (1966): A History of Ideas about the Prolongation of Life: The Evolution of Prolongevity Hypotheses to 1800. *Transactions of the American Philosophical Society* **56**, 1–102
- Guevara-Aguirre J, Balasubramanian P, Guevara-Aguirre M, Wei M, Madia F, Cheng C-W, Hwang D, Martin-Montalvo A, Saavedra J, Ingles S, et al. (2011): Growth hormone receptor deficiency is associated with a major reduction in pro-aging signaling, cancer, and diabetes in humans. *Sci Transl Med* **3**, 70ra13
- Gupta V (2011): Adult growth hormone deficiency. *Indian J Endocrinol Metab* **15**, S197–S202
- Haarwood C (2013): TA-Sciences` product claims are not supported by competent and reliable scientific evidence. Beschwerde der Consumer Protection Coalition an die Federal Trade Commission über TA-Sciences Telomerase Activation (TA-65), 11.07.2013. <https://owndoc.com/pdf/RevGenetics-TA-65-FDA-complaint-FTC-FDA.pdf>; abgerufen am 12.05.2017
- Haber C (2004): Life extension and history: the continual search for the fountain of youth. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **59**, B515-522
- Hackett GI (2016): Testosterone Replacement Therapy and Mortality in Older Men. *Drug Saf* **39**, 117–130
- Hackett JA, Greider CW (2002): Balancing instability: dual roles for telomerase and telomere dysfunction in tumorigenesis. *Oncogene* **21**, 619–626
- Hackler C (2001): Troubling implications of doubling the human lifespan. *Generations: Journal of the American Society on Aging* **25**, 15–19
- Hackler C (2004): Extending the life span: mythic desires and modern dangers. *HEC Forum* **16**, 182–196
- Hahn WC, Stewart SA, Brooks MW, York SG, Eaton E, Kurachi A, Beijersbergen RL, Knoll JH, Meyerson M, Weinberg RA (1999): Inhibition of telomerase limits the growth of human cancer cells. *Nat Med* **5**, 1164–1170
- Hahner S, Allolio B (2008): Substitution mit Nebennierensteroiden. *Internist* **49**, 545–552
- Hak AE, Witteman JCM, de Jong FH, Geerlings MI, Hofman A, Pols HAP (2002): Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab* **87**, 3632–3639
- Hallek M, Winnacker EL, Bröcker EB: Genterapie: welche Chancen und Risiken sind mit den molekularbiologischen Behandlungsverfahren der Medizin verbunden? – Eine Betrachtung unter Berücksichtigung ethischer Gesichtspunkte. In: Hallek M, Winnacker EL (Hrsg.): *Ethische und juristische Aspekte der Genterapie*. Utz, München 1999
- Hans SS, Dhindsa SS, Chemitiganti R (2015): Testosterone replacement and cardiovascular safety: no straight and narrow! *Clin Med Insights Cardiol* **2**, 33–37



- Harel Z, Harel S, Wald R, Mamdani M, Bell CM (2013): The frequency and characteristics of dietary supplement recalls in the United States. *JAMA Intern Med* 173, 926–928
- Haren MT, Wittert GA, Chapman IM, Coates P, Morley JE (2005): Effect of oral testosterone undecanoate on visuospatial cognition, mood and quality of life in elderly men with low-normal gonadal status. *Maturitas* 50, 124–133
- Haring R, Völzke H, Felix SB, Schipf S, Dörr M, Roszkopf D, Nauck M, Schöfl C, Wallaschofski H (2009): Prediction of metabolic syndrome by low serum testosterone levels in men: results from the study of health in Pomerania. *Diabetes* 58, 2027–2031
- Haring R, Völzke H, Steveling A, Krebs A, Felix SB, Schöfl C, Dörr M, Nauck M, Wallaschofski H (2010): Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20-79. *Eur Heart J* 31, 1494–1501
- Haring R, Baumeister SE, Völzke H, Dörr M, Felix SB, Kroemer HK, Nauck M, Wallaschofski H (2011): Prospective association of low total testosterone concentrations with an adverse lipid profile and increased incident dyslipidemia. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 18, 86–96
- Haring R, Teng Z, Xanthakis V, Coviello A, Sullivan L, Bhasin S, Murabito JM, Wallaschofski H, Vasan RS (2013): Association of sex steroids, gonadotrophins, and their trajectories with clinical cardiovascular disease and all-cause mortality in elderly men from the Framingham Heart Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 78, 629–634
- Harley CB, Liu W, Blasco M, Vera E, Andrews WH, Briggs LA, Raffaele JM (2011): A natural product telomerase activator as part of a health maintenance program. *Rejuvenation Res* 14, 45–56
- Harley CB, Liu W, Flom PL, Raffaele JM (2013): A natural product telomerase activator as part of a health maintenance program: metabolic and cardiovascular response. *Rejuvenation Res* 16, 386–395
- Harris J (2004): Immortal ethics. *Ann N Y Acad Sci* 1019, 527–534
- Harris SE, Deary IJ, MacIntyre A, Lamb KJ, Radhakrishnan K, Starr JM, Whalley LJ, Shiels PG (2006): The association between telomere length, physical health, cognitive ageing, and mortality in non-demented older people. *Neurosci Lett* 406, 260–264
- Hartley L, Dyakova M, Holmes J, Clarke A, Lee MS, Ernst E, Rees K (2014): Yoga for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* CD010072
- Haycock DB: *Mortal Coil: A Short History of Living Longer*. Yale University Press 2008
- Haycock PC, Heydon EE, Kaptoge S, Butterworth AS, Thompson A, Willeit P (2014): Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 349, g4227
- Hayflick L, Moorhead PS (1961): The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 25, 585–621
- Heiß W: Anti-Aging-Medizin: Der Wunsch nach einem langen Leben ohne Altern? In: Maio G, Clausen J, Müller O (Hrsg.): *Mensch ohne Mass? Reichweite und Grenzen anthropologischer Argumente in der biomedizinischen Ethik (Angewandte Ethik Bd. 6)*. Originalausg; Alber, Freiburg im Breisgau 2008, 392-404
- Heckel M: Auswirkungen des demografischen Wandels auf die Sozialsysteme. Dossier demographischer Wandel. Bundeszentrale für politische Bildung, 01.05.2017. <https://www.bpb.de/politik/innenpolitik/demografischer-wandel/196643/sozialsysteme>; Zugriff am 05.03.2018
- Heinrichs B: Ethische Aspekte. In: Propping P, Aretz S, Schumacher J, Taupitz J, Guttman J, Heinrichs B: *Ethik in den Biowissenschaften – Sachstandsberichte des DRZE Band 2. Prädiktive genetische Testverfahren. Naturwissenschaftliche, rechtliche und ethische Aspekte*. Karl Alber, Freiburg 2006, 111-175
- Helman CG (2005): Cultural aspects of time and ageing. Time is not the same in every culture and every circumstance; our views of aging also differ. *EMBO Rep* 6 Spec No, S54-58

- Helmuth L (2005): Ageing research in the media. How the demands of newspaper and magazine publishing influence what people read about aging. *EMBO Rep* 6 Spec No, S81-83
- Hernberg-Stähl E, Luger A, Abs R, Bengtsson BA, Feldt-Rasmussen U, Wilton P, Westberg B, Monson JP, KIMS International Board, KIMS Study Group. Pharmacia International Metabolic Database (2001): Healthcare consumption decreases in parallel with improvements in quality of life during GH replacement in hypopituitary adults with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 86, 5277–5281
- Herold G (Hrsg.): *Innere Medizin 2019*. Herold, Köln 2019
- Herrington DM (1995): Dehydroepiandrosterone and coronary atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 774, 271–280
- Hersch EC, Merriam GR (2008): Growth hormone (GH)-releasing hormone and GH secretagogues in normal aging: Fountain of Youth or Pool of Tantalus? *Clin Interv Aging* 3, 121–129
- Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS (2004): National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 291, 47–53
- Hoffman AR, Kuntze JE, Baptista J, Baum HBA, Baumann GP, Biller BMK, Clark RV, Cook D, Inzucchi SE, Kleinberg D, et al. (2004): Growth hormone (GH) replacement therapy in adult-onset gh deficiency: effects on body composition in men and women in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 2048–2056
- Hofmann B, Oortwijn W, Bakke Lysdahl K, Refolo P, Sacchini D, van der Wilt GJ, Gerhardus A (2015): Integrating ethics in health technology assessment: many ways to Rome. *Int J Technol Assess Health Care* 31, 131–137
- Holloway L, Kohlmeier L, Kent K, Marcus R (1997): Skeletal effects of cyclic recombinant human growth hormone and salmon calcitonin in osteopenic postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 82, 1111–1117
- Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, Jassem J, Dobaczewska D, Fjosne HE, Peralta O, et al. (2008): Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 100, 475–482
- Holzenberger M, Dupont J, Ducos B, Leneuve P, Géloën A, Even PC, Cervera P, Le Bouc Y (2003): IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice. *Nature* 421, 182–187
- Horie NC, Serrao VT, Simon SS, Gascon MRP, Dos Santos AX, Zambone MA, Del Bigio de Freitas MM, Cunha-Neto E, Marques EL, Halpern A, et al. (2016): Cognitive Effects of Intentional Weight Loss in Elderly Obese Individuals With Mild Cognitive Impairment. *J Clin Endocrinol Metab* 101, 1104–1112
- Horstman AM, Dillon EL, Urban RJ, Sheffield-Moore M (2012): The role of androgens and estrogens on healthy aging and longevity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 67, 1140–1152
- Hu JY, Han J, Chu ZG, Song HP, Zhang DX, Zhang Q, Huang Y-S (2009): Astragaloside IV attenuates hypoxia-induced cardiomyocyte damage in rats by upregulating superoxide dismutase-1 levels. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 36, 351–357
- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E (1998): Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 280, 605–613
- Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, Knopp R, Lowery M, Satterfield S, Schrott H, et al. (2002): Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 288, 58–66
- Huusko TJ, Santaniemi M, Kakko S, Taskinen P, Ukkola O, Kesäniemi YA, Savolainen MJ, Salonen T (2012): Long telomeres in blood leukocytes are associated with a high risk of ascending aortic aneurysm. *PLoS*

One 7, e50828

Hyde Z, Norman PE, Flicker L, Hankey GJ, McCaul KA, Almeida OP, Chubb SAP, Yeap BB (2011): Elevated LH predicts ischaemic heart disease events in older men: the Health in Men Study. *Eur J Endocrinol* 164, 569–577

IfD Allensbach (2012): Altersbilder der Gesellschaft. Eine Repräsentativbefragung der Bevölkerung ab 16 Jahre. Bericht des Instituts für Demoskopie Allensbach. [https://www.ifd-allensbach.de/fileadmin/IfD/sonstige\\_pdfs/Bosch\\_Stiftung\\_Altersbilder\\_Bericht\\_2012.pdf](https://www.ifd-allensbach.de/fileadmin/IfD/sonstige_pdfs/Bosch_Stiftung_Altersbilder_Bericht_2012.pdf); abgerufen am 20.07.2017

Igwebuike A, Irving BA, Bigelow ML, Short KR, McConnell JP, Nair KS (2008): Lack of dehydroepiandrosterone effect on a combined endurance and resistance exercise program in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 93, 534–538

IWW (2018): Fachbeitrag Hypogonadismus. Testosterontherapie: rechtliche Gesichtspunkte. Website der IWW Institut für Wissen in der Wirtschaft GmbH, 21.02.2018. <https://www.iww.de/aaa/verordnung/hypogonadismus-testosterontherapie-rechtliche-gesichtspunkte-f110932>; abgerufen am 05.01.2022

Jacob T, Clouden N, Hingorani A, Ascher E (2009): The effect of cotinine on telomerase activity in human vascular smooth muscle cells. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 50, 345–349

Jacobs JJJ (2013): Loss of telomere protection: consequences and opportunities. *Front Oncol* 3, 88

Jäger K, Walter M (2016): Therapeutic Targeting of Telomerase. *Genes (Basel)* 7, E39

Jankowski CM, Gozansky WS, Schwartz RS, Dahl DJ, Kittelson JM, Scott SM, Van Pelt RE, Kohrt WM (2006): Effects of dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone mineral density in older adults: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 91, 2986–2993

Jankowski CM, Gozansky WS, Kittelson JM, Van Pelt RE, Schwartz RS, Kohrt WM (2008): Increases in bone mineral density in response to oral dehydroepiandrosterone replacement in older adults appear to be mediated by serum estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 93, 4767–4773

Janowsky JS, Oviatt SK, Orwoll ES (1994): Testosterone influences spatial cognition in older men. *Behav Neurosci* 108, 325–332

Janowsky JS, Chavez B, Orwoll E (2000): Sex steroids modify working memory. *J Cogn Neurosci* 12, 407–414

Janssen I, Powell LH, Kazlauskaitė R, Dugan SA (2010): Testosterone and visceral fat in midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) fat patterning study. *Obesity (Silver Spring)* 18, 604–610

Jaskelioff M, Muller FL, Paik J-H, Thomas E, Jiang S, Adams AC, Sahin E, Kost-Alimova M, Protopopov A, Cadiñanos J, et al. (2011): Telomerase reactivation reverses tissue degeneration in aged telomerase-deficient mice. *Nature* 469, 102–106

Jedrzejuk D, Medras M, Milewicz A, Demissie M (2003): Dehydroepiandrosterone replacement in healthy men with age-related decline of DHEA-S: effects on fat distribution, insulin sensitivity and lipid metabolism. *Aging Male* 6, 151–156

Jenkins PJ (2004): Acromegaly and cancer. *Horm Res* 62 Suppl 1, 108–115

Jiménez MC, Sun Q, Schürks M, Chiuve S, Hu FB, Manson JE, Rexrode KM (2013): Low dehydroepiandrosterone sulfate is associated with increased risk of ischemic stroke among women. *Stroke* 44, 1784–1789

Jin K (2010): Modern Biological Theories of Aging. *Aging Dis* 1, 72–74

Johannsson G, Bengtsson BA (1999): Growth hormone and the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 22, 41–46

- Juengst ET, Binstock RH, Mehlman MJ, Post SG (2003): Aging. Antiaging research and the need for public dialogue. *Science* 299, 1323
- Kächler E: Hormone und Zytokine. In: Dettmer U, Folkerts M, Kächler E, Sönnichsen A (Hrsg.): *Intensivkurs Biochemie*. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München 2005, 319-360
- Kalmijn S, Janssen JA, Pols HA, Lamberts SW, Breteler MM (2000): A prospective study on circulating insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding proteins, and cognitive function in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 85, 4551–4555
- Kampf A, Botelho LA (2009): *Anti-Aging and Biomedicine: Critical Studies on the Pursuit of Maintaining, Revitalizing and Enhancing Aging Bodies*. *Medicine Studies* 1, 187-195
- Kann PH (2003): Wachstumshormontherapie alternder Männer in der Anti-Aging-Medizin - Sinn oder Unsinn? *Blickpunkt der Mann* 1, 34–37
- Karishma KK, Herbert J (2002): Dehydroepiandrosterone (DHEA) stimulates neurogenesis in the hippocampus of the rat, promotes survival of newly formed neurons and prevents corticosterone-induced suppression. *Eur J Neurosci* 16, 445–453
- Kaulen H (2009): Medizin-Nobelpreis 2009: Das Unsterblichkeitsenzym. *Frankfurter Allgemeine Zeitung* (online) FAZ.NET, 05.10.2009. <https://www.faz.net/aktuell/wissen/nobelpreise-2009/medizin-nobelpreis-2009-das-unsterblichkeitsenzym-1608682.html>; abgerufen am 05.07.2014
- Kawano H, Yasue H, Kitagawa A, Hirai N, Yoshida T, Soejima H, Miyamoto S, Nakano M, Ogawa H (2003): Dehydroepiandrosterone supplementation improves endothelial function and insulin sensitivity in men. *J Clin Endocrinol Metab* 88, 3190–3195
- Kedziora-Kornatowska K, Beszczyńska-Oleś R, Kornatowski T, Szadujkis-Szadurski L (2007): The analysis of dehydroepiandrosterone sulphate concentration in elderly age women depending on coexisting disease states. *Adv Med Sci* 52 Suppl 1, 126–130
- Kenny AM, Boxer RS, Kleppinger A, Brindisi J, Feinn R, Burleson JA (2010a): Dehydroepiandrosterone combined with exercise improves muscle strength and physical function in frail older women. *J Am Geriatr Soc* 58, 1707–1714
- Kenny AM, Kleppinger A, Annis K, Rathier M, Browner B, Judge JO, McGee D (2010b): Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels, low bone mass, and physical frailty. *J Am Geriatr Soc* 58, 1134–1143
- Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G, Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group (2002): Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 94, 606–616
- Khansari DN, Gustad T (1991): Effects of long-term, low-dose growth hormone therapy on immune function and life expectancy of mice. *Mech Ageing Dev* 57, 87–100
- Kiecolt-Glaser JK, Belury MA, Andridge R, Malarkey WB, Glaser R (2011): Omega-3 supplementation lowers inflammation and anxiety in medical students: a randomized controlled trial. *Brain Behav Immun* 25, 1725–1734
- Kiecolt-Glaser JK, Epel ES, Belury MA, Andridge R, Lin J, Glaser R, Malarkey WB, Hwang BS, Blackburn E (2013): Omega-3 fatty acids, oxidative stress, and leukocyte telomere length: A randomized controlled trial. *Brain Behav Immun* 28, 16–24
- Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, Harley CB, West MD, Ho PL, Coviello GM, Wright WE, Weinrich SL, Shay JW (1994): Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 266, 2011–2015
- Kim JH, Ko JH, Lee D, Lim I, Bang H (2012): Habitual physical exercise has beneficial effects on telomere length in postmenopausal women. *Menopause* 19, 1109–1115

- Kimonides VG, Khatibi NH, Svendsen CN, Sofroniew MV, Herbert J (1998): Dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA-sulfate (DHEAS) protect hippocampal neurons against excitatory amino acid-induced neurotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95, 1852–1857
- Kimura M, Hjelmberg JVB, Gardner JP, Bathum L, Brimacombe M, Lu X, Christiansen L, Vaupel JW, Aviv A, Christensen K (2008): Telomere length and mortality: a study of leukocytes in elderly Danish twins. *Am J Epidemiol* 167, 799–806
- Klatz R, Goldman R: *The new anti-aging-revolution. Stopping the clock for a younger, sexier, happier you.* Basic Health Publications, Inc., North Bergen 2003
- Klingmüller D, Schweikert HU: Nebennierenrinde. In: Arastéh K, Baenkler H-W: *Duale Reihe Innere Medizin.* 2.Auflage; Thieme, Stuttgart 2009, 798-813
- Kostka T, Arzac LM, Patricot MC, Berthouze SE, Lacour JR, Bonnefoy M (2000): Leg extensor power and dehydroepiandrosterone sulfate, insulin-like growth factor-I and testosterone in healthy active elderly people. *Eur J Appl Physiol* 82, 83–90
- Kötter J (2015): Todes-Statistik. Daran sterben die meisten Deutschen. *ÄrzteZeitung* (online), 15.12.2015. <https://www.aerztezeitung.de/Panorama/Daran-sterben-die-meisten-Deutschen-247918.html>; abgerufen am 04.03.2017
- Kritz-Silverstein D, von Mühlen D, Laughlin GA, Bettencourt R (2008): Effects of dehydroepiandrosterone supplementation on cognitive function and quality of life: the DHEA and Well-Ness (DAWN) Trial. *J Am Geriatr Soc* 56, 1292–1298
- Kühn F: *Die demografische Entwicklung in Deutschland. Eine Einführung. Dossier Demografischer Wandel.* Bundeszentrale für politische Bildung, 29.08.2017. <https://www.bpb.de/politik/innenpolitik/demografischer-wandel/196911/fertilitaet-mortalitaet-migration>; Zugriff am 05.03.2018
- Laine MK, Eriksson JG, Kujala UM, Raj R, Kaprio J, Bäckmand HM, Peltonen M, Sarna S (2015): Effect of intensive exercise in early adult life on telomere length in later life in men. *J Sports Sci Med* 14, 239–245
- Lan Q, Cawthon R, Shen M, Weinstein SJ, Virtamo J, Lim U, Hosgood HD, Albanes D, Rothman N (2009): A prospective study of telomere length measured by monochrome multiplex quantitative PCR and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Clin Cancer Res* 15, 7429–7433
- Lange KHW, Andersen JL, Beyer N, Isaksson F, Larsson B, Rasmussen MH, Juul A, Bülow J, Kjaer M (2002): GH administration changes myosin heavy chain isoforms in skeletal muscle but does not augment muscle strength or hypertrophy, either alone or combined with resistance exercise training in healthy elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 87, 513–523
- LaRocca TJ, Seals DR, Pierce GL (2010): Leukocyte telomere length is preserved with aging in endurance exercise-trained adults and related to maximal aerobic capacity. *Mech Ageing Dev* 131, 165–167
- Laron Z (2005): Do deficiencies in growth hormone and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) shorten or prolong longevity? *Mech Ageing Dev* 126, 305–307
- Lasco A, Frisina N, Morabito N, Gaudio A, Morini E, Trifiletti A, Basile G, Nicita-Mauro V, Cucinotta D (2001): Metabolic effects of dehydroepiandrosterone replacement therapy in postmenopausal women. *Eur J Endocrinol* 145, 457–461
- Lavretsky H, Epel ES, Siddarth P, Nazarian N, Cyr NS, Khalsa DS, Lin J, Blackburn E, Irwin MR (2013): A pilot study of yogic meditation for family dementia caregivers with depressive symptoms: effects on mental health, cognition, and telomerase activity. *Int J Geriatr Psychiatry* 28, 57–65
- Lengacher CA, Reich RR, Kip KE, Barta M, Ramesar S, Paterson CL, Moscoso MS, Carranza I, Budhrani PH, Kim SJ, et al. (2014): Influence of mindfulness-based stress reduction (MBSR) on telomerase activity in women with breast cancer (BC). *Biol Res Nurs* 16, 438–447
- Lerchl A, Jöckenhövel F, Allolio B (2001): *Hormone gegen das Altern – Möglichkeiten und Grenzen.* Dtsch

Arztebl 28, A-2041-2045

- Le Saux CJ, Davy P, Brampton C, Ahuja SS, Fauci S, Shivshankar P, Nguyen H, Ramaseshan M, Tressler R, Pirot Z, et al. (2013): A novel telomerase activator suppresses lung damage in a murine model of idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One* 8, e58423
- Leslie M (2011): Cell biology. Are telomere tests ready for prime time? *Science* 332, 414–415
- Li ZP, Cao Q (2002): Effects of astragaloside IV on myocardial calcium transport and cardiac function in ischemic rats. *Acta Pharmacol Sin* 23, 898–904
- Li YR, Cao W, Guo J, Miao S, Ding GR, Li KC, Wang J, Guo GZ (2011): Comparative investigations on the protective effects of rhodioside, ciwujianoside-B and astragaloside IV on radiation injuries of the hematopoietic system in mice. *Phytother Res* 25, 644–653
- Life Lenght (2017): Telomere and telomerase analysis technology. Website der Life Lenght Company 2017. <https://lifelenght.com/technologies>; Zugriff am 10.05.2017
- Lin PC, Chiou TW, Liu PY, Chen SP, Wang HI, Huang PC, Lin SZ, Harn HJ (2012): Food supplement 20070721-GX may increase CD34+ stem cells and telomerase activity. *J Biomed Biotechnol* 2012, 498051
- Linnemann M, Kühl M: *Biochemie für Mediziner. Ein Lern. Und Arbeitsbuch mit klinischem Bezug*. 6. Auflage; Springer, Berlin Heidelberg 2003
- Lippert H: *Lehrbuch Anatomie*. 6. Auflage; Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München 2003
- Lipsey M, Söderberg E, Basu S, Larsson A, Sjölin J, Åström M, Eriksson MB (2008): F2-isoprostane, inflammation, cardiac function and oxygenation in the endotoxaemic pig. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 78, 209–217
- Lipsky MS, King M (2015): Biological theories of aging. *Dis Mon* 61, 460–466
- Liu H, Bravata DM, Olkin I, Nayak S, Roberts B, Garber AM, Hoffman AR (2007): Systematic review: the safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. *Ann Intern Med* 146, 104–115
- Liu L, Wang M, Yang X, Bi M, Na L, Niu Y, Li Y, Sun C (2013): Fasting serum lipid and dehydroepiandrosterone sulfate as important metabolites for detecting isolated postchallenge diabetes: serum metabolomics via ultra-high-performance LC-MS. *Clin Chem* 59, 1338–1348
- Loprinzi PD, Loenneke JP, Blackburn EH (2015): Movement-Based Behaviors and Leukocyte Telomere Length among US Adults. *Med Sci Sports Exerc* 47, 2347–2352
- Lowe DA, Baltgalvis KA, Greising SM (2010): Mechanisms behind estrogen's beneficial effect on muscle strength in females. *Exerc Sport Sci Rev* 38, 61–67
- Lu PH, Masterman DA, Mulnard R, Cotman C, Miller B, Yaffe K, Reback E, Porter V, Swerdloff R, Cummings JL (2006): Effects of testosterone on cognition and mood in male patients with mild Alzheimer disease and healthy elderly men. *Arch Neurol* 63, 177–185
- Lu YH, Rosner B, Chang G, Fishman LM (2016): Twelve-Minute Daily Yoga Regimen Reverses Osteoporotic Bone Loss. *Top Geriatr Rehabil* 32, 81–87
- Lucke JC, Hall W (2005): Who wants to live forever? *EMBO Rep* 6, 98–102
- Ludlow AT, Zimmerman JB, Witkowski S, Hearn JW, Hatfield BD, Roth SM (2008): Relationship between physical activity level, telomere length, and telomerase activity. *Med Sci Sports Exerc* 40, 1764–1771
- Ludlow AT, Ludlow LW, Roth SM (2013): Do telomeres adapt to physiological stress? Exploring the effect of exercise on telomere length and telomere-related proteins. *Biomed Res Int* 2013, 60136

- Lüllmann-Rauch R: Histologie. 1. Auflage; Thieme, Stuttgart 2003
- Luppi C, Fioravanti M, Bertolini B, Inguscio M, Grugnetti A, Guerriero F, Rovelli C, Cantoni F, Guagnano P, Marazzi E, et al. (2009): Growth factors decrease in subjects with mild to moderate Alzheimer's disease (AD): potential correction with dehydroepiandrosterone-sulphate (DHEAS). *Arch Gerontol Geriatr* 49 Suppl 1, 173–184
- Ma H, Zhou Z, Wei S, Liu Z, Pooley KA, Dunning AM, Svenson U, Roos G, Hosgood HD, Shen M, Wei Q (2011): Shortened telomere length is associated with increased risk of cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 6, e20466
- Mackey T (2003): An Ethical Assessment of Anti-Aging Medicine. *Journal of Anti-Aging Medicine* 6, 187–204
- Maggio M, Lauretani F, Ceda GP, Bandinelli S, Basaria S, Ble A, Egan J, Paolisso G, Najjar S, Jeffrey Metter E, et al. (2006): Association between hormones and metabolic syndrome in older Italian men. *J Am Geriatr Soc* 54, 1832–1838
- Maio G: Ethik der Forschung am Menschen: zur Begründung der Moral in ihrer historischen Bedingtheit / Giovanni Maio. Frommann-Holzboog, Stuttgart-Bad Cannstatt 2002
- Maio G (2006): Die Präferenzorientierung der modernen Medizin als ethisches Problem: ein Aufriss am Beispiel der Anti-Aging-Medizin. *Zeitschrift für medizinische Ethik* 52, 339–354
- Makimura H, Stanley T, Mun D, Chen C, Wei J, Connelly JM, Hemphill LC, Grinspoon SK (2009): Reduced growth hormone secretion is associated with increased carotid intima-media thickness in obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 94, 5131–5138
- Makimura H, Feldpausch MN, Rope AM, Hemphill LC, Torriani M, Lee H, Grinspoon SK (2012): Metabolic effects of a growth hormone-releasing factor in obese subjects with reduced growth hormone secretion: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 97, 4769–4779
- Mannic T, Viguie J, Rossier MF (2015): In vivo and in vitro evidences of dehydroepiandrosterone protective role on the cardiovascular system. *Int J Endocrinol Metab* 13, e24660
- Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, et al. (2003): Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 349, 523–534
- Marckmann G (2000): Was ist eigentlich prinzipienorientierte Medizinethik? *ÄBW* 56, 499–502
- Marleau S, Lapointe N, Massicotte J, Céméus C, Jasmin G, Dumont L, Sirois MG, Rouleau JL, Du Souich P, Ong H (2002): Effect of chronic treatment with bovine recombinant growth hormone on cardiac dysfunction and lesion progression in UM-X7.1 cardiomyopathic hamsters. *Endocrinology* 143, 4846–4855
- Marshall J (2006): Life extension research: an analysis of contemporary biological theories and ethical issues. *Med Health Care Philos* 9, 87–96
- Martin-Ruiz CM, Gussekloo J, van Heemst D, von Zglinicki T, Westendorp RGJ (2005): Telomere length in white blood cells is not associated with morbidity or mortality in the oldest old: a population-based study. *Aging Cell* 4, 287–290
- Mason C, Risques RA, Xiao L, Duggan CR, Imayama I, Campbell KL, Kong A, Foster-Schubert KE, Wang CY, Alfano CM, et al. (2013): Independent and combined effects of dietary weight loss and exercise on leukocyte telomere length in postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring)* 21, E549–554
- Mather KA, Jorm AF, Parslow RA, Christensen H (2011): Is telomere length a biomarker of aging? A review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 66, 202–213
- Mathur S, Ardestani A, Parker B, Cappizzi J, Polk D, Thompson PD (2013): Telomere length and cardiorespiratory fitness in marathon runners. *J Investig Med* 61, 613–615

- Mathur MB, Epel E, Kind S, Desai M, Parks CG, Sandler DP, Khazeni N (2016): Perceived stress and telomere length: A systematic review, meta-analysis, and methodologic considerations for advancing the field. *Brain Behav Immun* 54, 158–169
- Matzdorff A, Fritze D: Hämatologie. In: Arastéh K, Baenkler H-W: *Duale Reihe Innere Medizin*. 2.Auflage; Thieme, Stuttgart 2009, 1141-1263
- Mazat L, Lafont S, Berr C, Debuire B, Tessier JF, Dartigues JF, Baulieu EE (2001): Prospective measurements of dehydroepiandrosterone sulfate in a cohort of elderly subjects: relationship to gender, subjective health, smoking habits, and 10-year mortality. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 8145–8150
- McConnel C, Turner L (2005): Medicine, ageing and human longevity. The economics and ethics of anti-ageing interventions. *EMBO Rep* 6 Spec No, S59-62
- McGrath M, Wong JYY, Michaud D, Hunter DJ, De Vivo I (2007): Telomere length, cigarette smoking, and bladder cancer risk in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16, 815–819
- Meeuwssen IB, Samson MM, Verhaar HJ (2000): Evaluation of the applicability of HRT as a preservative of muscle strength in women. *Maturitas* 36, 49–61
- Meier C, Nguyen TV, Handelsman DJ, Schindler C, Kushnir MM, Rockwood AL, Meikle AW, Center JR, Eisman JA, Seibel MJ (2008): Endogenous sex hormones and incident fracture risk in older men: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Arch Intern Med* 168, 47–54
- Mekala KC, Tritos NA (2009): Effects of recombinant human growth hormone therapy in obesity in adults: a meta analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 94, 130–137
- Melmed GY, Devlin SM, Vlotides G, Dhall D, Ross S, Yu R, Melmed S (2008): Anti-aging therapy with human growth hormone associated with metastatic colon cancer in a patient with Crohn's colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6, 360–363
- Menezes Oliveira JL, Marques-Santos C, Barreto-Filho JA, Ximenes Filho R, de Oliveira Britto AV, Oliveira Souza AH, Prado CM, Pereira Oliveira CR, Pereira RMC, Ribeiro Vicente T de A, et al. (2006): Lack of evidence of premature atherosclerosis in untreated severe isolated growth hormone (GH) deficiency due to a GH-releasing hormone receptor mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 91, 2093–2099
- Michael A, Jenaway A, Paykel ES, Herbert J (2000): Altered salivary dehydroepiandrosterone levels in major depression in adults. *Biol Psychiatry* 48, 989–995
- Miketta G (2001): *Medizin – Gesünder, jünger und frischer*. Focus online, 10.12.2001. [https://www.focus.de/gesundheits/news/gesuender-juenger-und-frischer-medi-zin\\_id\\_1961339.html](https://www.focus.de/gesundheits/news/gesuender-juenger-und-frischer-medi-zin_id_1961339.html); abgerufen am 20.07.2017
- Mirabello L, Huang WY, Wong JYY, Chatterjee N, Reding D, Crawford ED, De Vivo I, Hayes RB, Savage SA (2009): The association between leukocyte telomere length and cigarette smoking, dietary and physical variables, and risk of prostate cancer. *Aging Cell* 8, 405–413
- Mohammadi D, Davis N (2016): Can this woman cure ageing with gene therapy? *The Observer*, 24.07.2016; <https://www.theguardian.com/science/2016/jul/24/elizabeth-parrish-gene-therapy-ageing>; abgerufen am 14.06.2017
- Morales AJ, Nolan JJ, Nelson JC, Yen SS (1994): Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab* 78, 1360–1367
- Morales AJ, Haubrich RH, Hwang JY, Asakura H, Yen SS (1998): The effect of six months treatment with a 100 mg daily dose of dehydroepiandrosterone (DHEA) on circulating sex steroids, body composition and muscle strength in age-advanced men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 49, 421–432
- Morgan N, Irwin MR, Chung M, Wang C (2014): The effects of mind-body therapies on the immune system: meta-analysis. *PLoS One* 9, e100903



- Morin GB (1989): The human telomere terminal transferase enzyme is a ribonucleoprotein that synthesizes TTAGGG repeats. *Cell* 59, 521–529
- Morley JE (2017): Hormones and Sarcopenia. *Curr Pharm Des* 23, 4484–4492
- Morrison MF, Redei E, TenHave T, Parmelee P, Boyce AA, Sinha PS, Katz IR (2000): Dehydroepiandrosterone sulfate and psychiatric measures in a frail, elderly residential care population. *Biol Psychiatry* 47, 144–150
- Morrison JH, Brinton RD, Schmidt PJ, Gore AC (2006): Estrogen, menopause, and the aging brain: how basic neuroscience can inform hormone therapy in women. *J Neurosci* 26, 10332–10348
- Moyzis RK, Buckingham JM, Cram LS, Dani M, Deaven LL, Jones MD, Meyne J, Ratliff RL, Wu JR (1988): A highly conserved repetitive DNA sequence, (TTAGGG)<sub>n</sub>, present at the telomeres of human chromosomes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 85, 6622–6626
- Müezziner A, Mons U, Dieffenbach AK, Butterbach K, Saum K-U, Schick M, Stammer H, Boukamp P, Hollecsek B, Stegmaier C, Brenner H (2015): Smoking habits and leukocyte telomere length dynamics among older adults: Results from the ESTHER cohort. *Exp Gerontol* 70, 18–25
- Mundstock E, Sarria EE, Zatti H, Mattos Louzada F, Kich Grun L, Herbert Jones M, Guma FT, Mazzola In Memoriam J, Epifanio M, Stein RT, et al. (2015): Effect of obesity on telomere length: Systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)* 23, 2165–2174
- Myktyyn CE (2008): Medicalizing the optimal: Anti-aging medicine and the quandary of intervention. *Journal of Aging Studies* 22, 313–321
- Nagele W, Nagele J (2015): Sonographie der Karotis-Intima-Media-Dicke. *Zeitschrift für Gefäßmedizin* 12, 5–9
- Nair KS, Rizza RA, O'Brien P, Dhatariya K, Short KR, Nehra A, Vittone JL, Klee GG, Basu A, Basu R, et al. (2006): DHEA in elderly women and DHEA or testosterone in elderly men. *N Engl J Med* 355, 1647–1659
- Naqvi R, Liberman D, Rosenberg J, Alston J, Straus S (2013): Preventing cognitive decline in healthy older adults. *CMAJ* 185, 881–885
- Nawata H, Tanaka S, Tanaka S, Takayanagi R, Sakai Y, Yanase T, Ikuyama S, Haji M (1995): Aromatase in bone cell: association with osteoporosis in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 53, 165–174
- Nawata H, Yanase T, Goto K, Okabe T, Ashida K (2002): Mechanism of action of anti-aging DHEA-S and the replacement of DHEA-S. *Mech Ageing Dev* 123, 1101–1106
- Nawata H, Yanase T, Goto K, Okabe T, Nomura M, Ashida K, Watanabe T (2004): Adrenopause. *Horm Res* 62 Suppl 3, 110–114
- Nazari-Shafti TZ, Cooke JP (2015): Telomerase Therapy to Reverse Cardiovascular Senescence. *Methodist Debaque Cardiovasc J* 11, 172–175
- Neitzke, G: Alter, Menschenbild und Medizin. Eine Analyse der Wechselwirkungen. In: Möller P-A (Hrsg.): Die Kunst des Alterns: medizinethische Diskurse über den Alterungsprozess in exogener Einflussnahme. Lang, Frankfurt am Main 2001, 205-220
- Nida-Rümelin J: Ethik des Risikos. In: Nida-Rümelin J (Hrsg.): Angewandte Ethik. Die Bereichsethiken und ihre theoretische Fundierung. Ein Handbuch. Kröner, Stuttgart 1996, 806-830
- Njajou OT, Hsueh WC, Blackburn EH, Newman AB, Wu SH, Li R, Simonsick EM, Harris TM, Cummings SR, Cawthon RM, Health ABC study (2009): Association between telomere length, specific causes of death, and years of healthy life in health, aging, and body composition, a population-based cohort study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 64, 860–864

- Ohlsson C, Barrett-Connor E, Bhasin S, Orwoll E, Labrie F, Karlsson MK, Ljunggren O, Vandenput L, Mellström D, Tivesten A (2011): High serum testosterone is associated with reduced risk of cardiovascular events in elderly men. The MrOS (Osteoporotic Fractures in Men) study in Sweden. *J Am Coll Cardiol* 58, 1674–1681
- Oliveira BS, Zunzunegui MV, Quinlan J, Fahmi H, Tu MT, Guerra RO (2016): Systematic review of the association between chronic social stress and telomere length: A life course perspective. *Ageing Res Rev* 26, 37–52
- Olovnikov AM (1973): A theory of marginotomy. The incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon. *J Theor Biol* 41, 181–190
- Olshansky SJ, Hayflick L, Carnes BA (2002): Position statement on human aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 57, B292-297
- Olson LG: Ethical aspects of anti-aging science – A point of view. In: Stuckelberger A: *Anti-ageing medicine: Myths and chances*. Band 52; vdf Hochschulverlag AG, Zürich 2008, 226-240
- Onpulsion Wirtschaftslexikon (2022): Verbraucherschutz. Website der Onpulsion.de GbR, 2022. <https://www.onpulsion.de/lexikon/verbraucherschutz/>; abgerufen am 03.01.2022
- Oortwijn W, Reuzel R, Decker M (2004): Introduction. *Poiesis Prax* 2, 97–101
- Orentreich N, Brind JL, Vogelmann JH, Andres R, Baldwin H (1992): Long-term longitudinal measurements of plasma dehydroepiandrosterone sulfate in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 75, 1002–1004
- Ornish D, Lin J, Chan JM, Epel E, Kemp C, Weidner G, Marlin R, Frenkel SJ, Magbanua MJM, Daubenmier J, et al. (2013): Effect of comprehensive lifestyle changes on telomerase activity and telomere length in men with biopsy-proven low-risk prostate cancer: 5-year follow-up of a descriptive pilot study. *Lancet Oncol* 14, 1112–1120
- Ortmann O, König K (2005): Hormontherapie im Klimakterium und in der Postmenopause. *Dtsch Arztebl* 102, 144-147
- Ortmann O, Dören M, Windler E, Association of Scientific Medical Societies in Germany AWMF (2011): Hormone therapy in perimenopause and postmenopause (HT). Interdisciplinary S3 Guideline, Association of the Scientific Medical Societies in Germany AWMF 015/062-short version. *Arch Gynecol Obstet* 284, 343–355
- Østhus IBØ, Sgura A, Berardinelli F, Alsnes IV, Brønstad E, Rehn T, Støbakk PK, Hatle H, Wisløff U, Nauman J (2012): Telomere length and long-term endurance exercise: does exercise training affect biological age? A pilot study. *PLoS One* 7, e52769
- Ouyang P, Vaidya D, Dobs A, Golden SH, Szklo M, Heckbert SR, Kopp P, Gapstur SM (2009): Sex hormone levels and subclinical atherosclerosis in postmenopausal women: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 204, 255–261
- Ove hansson S (2004): Weighing Risks and Benefits. *Topoi* 23, 145–152
- Paganini-Hill A, Corrada MM, Kawas CH (2018): Increased longevity in older users of postmenopausal estrogen therapy: the Leisure World Cohort Study. *Menopause* 25, 1256–1261
- Page JH, Ma J, Rexrode KM, Rifai N, Manson JE, Hankinson SE (2008): Plasma dehydroepiandrosterone and risk of myocardial infarction in women. *Clin Chem* 54, 1190–1196
- Panjari M, Bell RJ, Jane F, Adams J, Morrow C, Davis SR (2009): The safety of 52 weeks of oral DHEA therapy for postmenopausal women. *Maturitas* 63, 240–245
- Papadakis MA, Grady D, Black D, Tierney MJ, Gooding GA, Schambelan M, Grunfeld C (1996): Growth hormone replacement in healthy older men improves body composition but not functional ability. *Ann Intern Med* 124, 708–716

- Parsons TD, Kratz KM, Thompson E, Stanczyk FZ, Buckwalter JG (2006): Dhea supplementation and cognition in postmenopausal women. *Int J Neurosci* 116, 141–155
- Patel SM, Ratcliffe SJ, Reilly MP, Weinstein R, Bhasin S, Blackman MR, Cauley JA, Sutton-Tyrrell K, Robbins J, Fried LP, Cappola AR (2009): Higher serum testosterone concentration in older women is associated with insulin resistance, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 94, 4776–4784
- Percheron G, Hogrel J-Y, Denot-Ledunois S, Fayet G, Forette F, Baulieu E-E, Fardeau M, Marini J-F, Double-blind placebo-controlled trial (2003): Effect of 1-year oral administration of dehydroepiandrosterone to 60- to 80-year-old individuals on muscle function and cross-sectional area: a double-blind placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 163, 720–727
- Petersen J, Beyer M, Saal K, Erler A (2009): IGeL kritisch betrachtet: Hormonspiegelbestimmung bei beschwerdefreien Frauen in der Postmenopause. *Z Allg Med* 85, 371–6
- Petitti DB, Perlman JA, Sidney S (1987): Noncontraceptive estrogens and mortality: long-term follow-up of women in the Walnut Creek Study. *Obstet Gynecol* 70, 289–293
- Phillips SK, Rook KM, Siddle NC, Bruce SA, Woledge RC (1993): Muscle weakness in women occurs at an earlier age than in men, but strength is preserved by hormone replacement therapy. *Clin Sci (Lond)* 84, 95–98
- Pifferi F, Terrien J, Marchal J, Dal-Pan A, Djelti F, Hardy I, Chahory S, Cordonnier N, Desquilbet L, Hurion M, et al. (2018): Caloric restriction increases lifespan but affects brain integrity in grey mouse lemur primates. *Commun Biol* 1, 30
- Podlevsky JD, Bley CJ, Omana RV, Qi X, Chen JJ-L (2008): The telomerase database. *Nucleic Acids Res* 36, D339-343
- Pollack A (2011): A Blood Test Offers Clues to Longevity. *The New York Times*, 19.05.2011
- Prinzinger R (2005): Programmed ageing: the theory of maximal metabolic scope. How does the biological clock tick? *EMBO Rep* 6 Spec No, S14-19
- Psyhyrembel W: Psyhyrembel Klinisches Wörterbuch. 260. Auflage; Walter de Gruyter, Berlin 2004
- Psyhyrembel Redaktion: Somatotropin [Arzneimittel]. Psyhyrembel online 2020. [https://www.psyhyrembel.de/Somatotropin\[Arzneimittel\]/H0D87](https://www.psyhyrembel.de/Somatotropin[Arzneimittel]/H0D87); abgerufen am 20.06.2020
- Puterman E, Lin J, Blackburn E, O'Donovan A, Adler N, Epel E (2010): The power of exercise: buffering the effect of chronic stress on telomere length. *PLoS One* 5, e10837
- Puterman E, Lin J, Krauss J, Blackburn EH, Epel ES (2015): Determinants of telomere attrition over 1 year in healthy older women: stress and health behaviors matter. *Mol Psychiatry* 20, 529–535
- Rapp F: Möglichkeiten und Grenzen der Technikbewertung. In: Rapp F (Hrsg.): *Technik und Philosophie (Technik und Kultur)*. Springer, Berlin, Heidelberg 1990, 245–258
- Ren S, Zhang H, Mu Y, Sun M, Liu P (2013): Pharmacological effects of Astragaloside IV: a literature review. *J Tradit Chin Med* 33, 413–416
- Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M (2004): Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 363, 1346–1353
- Reuzel R, Oortwijn W, Decker M, Clausen C, Gallo P, Grin J, Grunwald A, Hennen L, van der Wilt GJ, Yoshinaka Y (2004): Ethics and HTA: some lessons and challenges for the future. *Poiesis Prax* 2, 247–256
- Rippe KP: Die Abschaffung des Alters. *Anti-Aging-Medizin und die moralischen Grenzen medizinischen Fort-*

- schritts. In: Maio G, Clausen J, Müller O (Hrsg.): Mensch ohne Maß? Reichweite und Grenzen anthropologischer Argumente in der biomedizinischen Ethik (Angewandte Ethik Bd. 6). Originalausg; Alber, Freiburg im Breisgau 2008, 405-433
- Rippe KP (2013): Risiko, Ethik und die Frage des Zumutbaren. *Zeitschrift für philosophische Forschung* 67, 517–537
- Rode L, Nordestgaard BG, Bojesen SE (2015): Peripheral blood leukocyte telomere length and mortality among 64,637 individuals from the general population. *J Natl Cancer Inst* 107, djv074
- Rodriguez C, Calle EE, Patel AV, Tatham LM, Jacobs EJ, Thun MJ (2001): Effect of body mass on the association between estrogen replacement therapy and mortality among elderly US women. *Am J Epidemiol* 153, 145–152
- Rolyan H, Scheffold A, Heinrich A, Begus-Nahrman Y, Langkopf BH, Hölter SM, Vogt-Weisenhorn DM, Liss B, Wurst W, Lie DC, et al. (2011): Telomere shortening reduces Alzheimer's disease amyloid pathology in mice. *Brain* 134, 2044–2056
- Romanowsky J, Tosk N (2016): TELOYEARS™—A new genetic test that reveals the cellular age encoded in one's DNA is launched by Telomere Diagnostics. Website des Unternehmens CISION PR Web, 05.10.2016. <https://www.prweb.com/releases/2016/10/prweb13739918.htm>; abgerufen am 20.12.2021
- Ronkainen PHA, Kovanen V, Alén M, Pöllänen E, Palonen EM, Ankarberg-Lindgren C, Hämäläinen E, Turpeinen U, Kujala UM, Puolakka J, et al. (2009): Postmenopausal hormone replacement therapy modifies skeletal muscle composition and function: a study with monozygot twin pairs. *J Appl Physiol* (1985) 107, 25–33
- Rosano GMC, Sheiban I, Massaro R, Pagnotta P, Marazzi G, Vitale C, Mercurio G, Volterrani M, Aversa A, Fini M (2007): Low testosterone levels are associated with coronary artery disease in male patients with angina. *Int J Impot Res* 19, 176–182
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SAA, Howard BV, Johnson KC, et al. (2002): Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288, 321–333
- Rötzer, F (2011): Ein Test zur Vorhersage der Lebenserwartung. Telepolis (online). Website der Heise Medien GmbH & Co. KG, 29.04.2011. <https://www.heise.de/tp/features/Ein-Test-zur-Vorhersage-der-Lebenserwartung-3389502.html>; abgerufen am 22.09.2016
- Rucker D, Ezzat S, Diamandi A, Khosravi J, Hanley DA (2004): IGF-I and testosterone levels as predictors of bone mineral density in healthy, community-dwelling men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 60, 491–499
- Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, Gergans GA, Lalitha PY, Goldberg AF, Schlenker RA, Cohn L, Rudman IW, Mattson DE (1990): Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med* 323, 1–6
- Rudman D, Feller AG, Cohn L, Shetty KR, Rudman IW, Draper MW (1991): Effects of human growth hormone on body composition in elderly men. *Horm Res* 36 Suppl 1, 73–81
- Rudolph KL, Millard M, Bosenberg MW, DePinho RA (2001): Telomere dysfunction and evolution of intestinal carcinoma in mice and humans. *Nat Genet* 28, 155–159
- Rüegger H: Alter(n) als Herausforderung: gerontologisch-ethische Perspektiven. Theologischer Verlag, Zürich 2009
- Sah C, Aridogan IA, Izol V, Erdogan S, Doran S (2013): Effects of Long-term Administration of the Antiaging Hormone Dehydroepiandrosterone Sulfate on Rat Prostates and Testes as Androgen-Dependent Organs. *Korean J Urol* 54, 199–203
- Sahelian R, Borken S (1998): Dehydroepiandrosterone and cardiac arrhythmia. *Ann Intern Med* 129, 588

- Salvador L, Singaravelu G, Harley CB, Flom P, Suram A, Raffaele JM (2016): A Natural Product Telomerase Activator Lengthens Telomeres in Humans: A Randomized, Double Blind, and Placebo Controlled Study. *Rejuvenation Res* 19, 478–484
- Samaras N, Rossi G, Giannakopoulos P, Gold G (2010): Vascular depression. An age-related mood disorder. *European Geriatric Medicine* 1, 220–225
- Samaras N, Papadopoulou MA, Samaras D, Ongaro F (2014): Off-label use of hormones as an antiaging strategy: a review. *Clin Interv Aging* 9, 1175–1186
- Samaras N, Frangos E, Forster A, Lang PO, Samaras D (2012): Andropause: A review of the definition and treatment. *European Geriatric Medicine* 3, 368–373
- Samaras N, Samaras D, Frangos E, Forster A, Philippe J (2013): A review of age-related dehydroepiandrosterone decline and its association with well-known geriatric syndromes: is treatment beneficial? *Rejuvenation Res* 16, 285–294
- Samper E, Flores JM, Blasco MA (2001): Restoration of telomerase activity rescues chromosomal instability and premature aging in *Terc*<sup>-/-</sup> mice with short telomeres. *EMBO Rep* 2, 800–807
- Sanders JL, Newman AB (2013): Telomere length in epidemiology: a biomarker of aging, age-related disease, both, or neither? *Epidemiol Rev* 35, 112–131
- Saßenroth D, Meyer A, Salewsky B, Kroh M, Norman K, Steinhagen-Thiessen E, Demuth I (2015): Sports and Exercise at Different Ages and Leukocyte Telomere Length in Later Life—Data from the Berlin Aging Study II (BASE-II). *PLoS One* 10, e0142131
- Sathivageeswaran M, Burman P, Lawrence D, Harris AG, Falleti MG, Maruff P, Wass J (2007): Effects of GH on cognitive function in elderly patients with adult-onset GH deficiency: a placebo-controlled 12-month study. *Eur J Endocrinol* 156, 439–447
- Sattler FR, Castaneda-Sceppa C, Binder EF, Schroeder ET, Wang Y, Bhasin S, Kawakubo M, Stewart Y, Yarasheski KE, Ulloor J, et al. (2009): Testosterone and growth hormone improve body composition and muscle performance in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 94, 1991–2001
- Sattler FR (2013): Growth hormone in the aging male. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 27, 541–555
- Savela S, Saijonmaa O, Strandberg TE, Koistinen P, Strandberg AY, Tilvis RS, Pitkälä KH, Miettinen TA, Fyhrquist F (2013): Physical activity in midlife and telomere length measured in old age. *Exp Gerontol* 48, 81–84
- Scheffczik W: Technikbewertung und Technikfolgenabschätzung – ein Beitrag zur Entwicklung des Technikunterrichts an allgemeinbildenden Schulen. Diss. Rer. Pol. Oldenburg 2003
- Schlich T: Risk and medical innovation: a historical perspective. In: Schlich T, Tröhler U (Hrsg.): *The risks of medical innovation: risk perception and assessment in historical context*. Routledge, London 2006, 1–17
- Schmidt PJ, Daly RC, Bloch M, Smith MJ, Danaceau MA, St Clair LS, Murphy JH, Haq N, Rubinow DR (2005): Dehydroepiandrosterone monotherapy in midlife-onset major and minor depression. *Arch Gen Psychiatry* 62, 154–162
- Schmitz S, Desel C: *Der Experimentator Zellbiologie*. Springer Spektrum, Berlin, Heidelberg 2018
- Schneider EL (1992): Biological theories of aging. *Generations: Journal of the American Society on Aging* 16, 7–10
- Schöne-Seifert B: Medizinethik. In: Nida-Rümelin J (Hrsg.): *Angewandte Ethik. Die Bereichsethiken und ihre theoretische Fundierung*. 2. Auflage; Kröner, Stuttgart 2005
- Schott G (2015): Erfundene Krankheiten? Zur aktuellen Problematik des Disease Mongering. *Arzneiverordnung in der Praxis* 42, 178–183

- Schweda M, Weiß A: Probleme der Risikobewertung: Das Beispiel der Hormontherapie und der Telomeraseforschung. In: Schickanz S, Schweda, M (Hrsg): Pro-Age oder Anti-Aging? Altern im Fokus der modernen Medizin. Band 35; Campus Verlag, Frankfurt am Main 2012, 269–288
- Schweda M, Pfaller L (2014): Colonization of later life? Laypersons' and users' agency regarding anti-aging medicine in Germany. *Social Science & Medicine* 118, 159–165
- Schweda M, Herrmann B, Marckmann G (2011): Anti-Aging-Medizin in der Gesetzlichen Krankenversicherung? Sozialrechtliche Entscheidungspraxis und gerechtigkeithische Reflexion. In: Maio G (Hrsg): Altwerden ohne alt zu sein? Ethische Grenzen der Anti-Aging-Medizin. Karl Alber, Freiburg im Breisgau 2011, 172–193
- Seidman SN, Araujo AB, Roose SP, Devanand DP, Xie S, Cooper TB, McKinlay JB (2002): Low testosterone levels in elderly men with dysthymic disorder. *Am J Psychiatry* 159, 456–459
- Sevigny JJ, Ryan JM, van Dyck CH, Peng Y, Lines CR, Nessly ML, MK-677 Protocol 30 Study Group (2008): Growth hormone secretagogue MK-677: no clinical effect on AD progression in a randomized trial. *Neurology* 71, 1702–1708
- Shammas MA (2011): Telomeres, lifestyle, cancer, and aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 14, 28–34
- Shane-McWhorter L (2018): Nahrungsergänzungsmittel im Überblick. MSD Manual, Website der Merck & Co., Inc. 2018. <https://www.msmanuals.com/de/profi/spezielle-fachgebiete/nahrungserganzungsmittel/nahrungserganzungsmittel-im-ueberblick>; abgerufen am 02.01.2022
- Shay JW, Wright WE (2002): Telomerase: a target for cancer therapeutics. *Cancer Cell* 2, 257–265
- Shay JW, Wright WE (2011): Role of telomeres and telomerase in cancer. *Semin Cancer Biol* 21, 349–353
- Shetty AK, Kodali M, Upadhya R, Madhu LN (2018): Emerging Anti-Aging Strategies - Scientific Basis and Efficacy. *Aging Dis* 2, 1165–1184
- Shevah O, Laron Z (2007): Patients with congenital deficiency of IGF-I seem protected from the development of malignancies: a preliminary report. *Growth Horm IGF Res* 17, 54–57
- Shores MM, Mocerri VM, Sloan KL, Matsumoto AM, Kivlahan DR (2005): Low testosterone levels predict incident depressive illness in older men: effects of age and medical morbidity. *J Clin Psychiatry* 66, 7–14
- Shufelt C, Bretsky P, Almeida CM, Johnson BD, Shaw LJ, Azziz R, Braunstein GD, Pepine CJ, Bittner V, Vido DA, et al. (2010): DHEA-S levels and cardiovascular disease mortality in postmenopausal women: results from the National Institutes of Health–National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *J Clin Endocrinol Metab* 92, 4985–4992
- Singer T (2011): My, what long telomeres you have. *Sci Am* 304, 22
- Singh P (2013): Andropause: Current concepts. *Indian J Endocrinol Metab* 17, S621–S629
- Sipilä S, Poutamo J (2003): Muscle performance, sex hormones and training in peri-menopausal and postmenopausal women. *Scand J Med Sci Sports* 13, 19–25
- Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Holmes JH, Dlewati A, Staley J, Santanna J, Kapoor SC, et al. (1999): Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 84, 1966–1972
- Song Z, von Figura G, Liu Y, Kraus JM, Torrice C, Dillon P, Rudolph-Watabe M, Ju Z, Kestler HA, Sanoff H, Lenhard Rudolph K (2010): Lifestyle impacts on the aging-associated expression of biomarkers of DNA damage and telomere dysfunction in human blood. *Aging Cell* 9, 607–615
- Sorwell KG, Urbanski HF (2010): Dehydroepiandrosterone and age-related cognitive decline. *Age (Dordr)* 32, 61–67

- Spindler M: „Altern ja – aber gesundes Altern“: Die Neubegründung der Anti-Aging-Medizin in Deutschland. Springer-Verlag 2014
- Sprouse AA, Steding CE, Herbert BS (2012): Pharmaceutical regulation of telomerase and its clinical potential. *J Cell Mol Med* 16, 1–7
- Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, O’Connell MDL, Adams JE, Oldham JA, Wu FCW (2010): Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 95, 639–650
- Stefánsson H (2005): The science of ageing and anti-ageing. *EMBO reports* 6, S1–S3
- Stewart SA, Weinberg RA (2002): Senescence: does it all happen at the ends? *Oncogene* 21, 627–630
- Stiftung Warentest (2014): Testosteron-Präparate. Riskante Anti-Aging-Therapie. Website der Stiftung Warentest, 02.07.2014. <https://www.test.de/Testosteron-Präparate-Riskante-Anti-Aging-Therapie-4725055-0/>; abgerufen am 20.07.2017
- Stoff H: Ewige Jugend: Konzepte der Verjüngung vom späten 19. Jahrhundert bis ins Dritte Reich. Böhlau Verlag, Köln 2004
- Stokstad E (2004): Drug safety. IOM recommends action on dietary supplements. *Science* 304, 188
- Storer TW, Woodhouse L, Magliano L, Singh AB, Dzekov C, Dzekov J, Bhasin S (2008): Changes in muscle mass, muscle strength, and power but not physical function are related to testosterone dose in healthy older men. *J Am Geriatr Soc* 56, 1991–1999
- Strous RD, Maayan R, Lapidus R, Stryjer R, Lustig M, Kotler M, Weizman A (2003): Dehydroepiandrosterone augmentation in the management of negative, depressive, and anxiety symptoms in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 60, 133–141
- Stuckelberger A: Anti-ageing medicine: Myths and chances. Band 52; vdf Hochschulverlag AG, Zürich 2008
- Sturgeon SR, Schairer C, Brinton LA, Pearson T, Hoover RN (1995): Evidence of a healthy estrogen user survivor effect. *Epidemiology* 6, 227–231
- Sullivan ML, Martinez CM, Gennis P, Gallagher EJ (1998): The cardiac toxicity of anabolic steroids. *Prog Cardiovasc Dis* 41, 1–15
- Szostak JW, Blackburn EH (1982): Cloning yeast telomeres on linear plasmid vectors. *Cell* 29, 245–255
- TA-65 Deutschland (o.D.): TA-65 Shop. Website der Max Health GmbH, o.D. <https://www.ta-65.de/shop/>; abgerufen am 20.07.2017
- T.A. Sciences (2015a): Mission & History. Website der Telomerase Activation Sciences, Inc., 25.08.2015. <https://www.tasciences.com/mission-and-history.html>; abgerufen am 15.04.2017
- T.A. Sciences (2015b): What is TA-65®? Website der Telomerase Activation Sciences, Inc., 25.08.2015. <https://www.tasciences.com/what-is-ta-65.html>; abgerufen am 15.04.2017
- T.A. Sciences (2015c): Telomerase Activation. Website der Telomerase Activation Sciences, Inc., 25.08.2015. <https://www.tasciences.com/telomerase-activation.html>; abgerufen am 15.04.2017
- T.A. Sciences (2015d): TA-65® Supplements FAQ. Website der Telomerase Activation Sciences, Inc., 25.08.2015. <https://www.tasciences.com/ta-65-supplements-faq.html>; abgerufen am 12.05.2017
- Tan RS, Pu SJ (2003): A pilot study on the effects of testosterone in hypogonadal aging male patients with Alzheimer’s disease. *Aging Male* 6, 13–17
- Tan BL, Norhaizan ME, Liew W-P-P, Sulaiman Rahman H (2018): Antioxidant and Oxidative Stress: A Mutual

Interplay in Age-Related Diseases. *Front Pharmacol* **2**, 1162

- Tesch-Römer C, Wurm S: Wer sind die Alten? Theoretische Positionen zum Alter und Altern. Theoretische Positionen zu Gesundheit und Alter. In: Böhm K, Tesch-Römer C, Ziese T: Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Gesundheit und Krankheit im Alter. Eine gemeinsame Veröffentlichung des Statistischen Bundesamtes, des Deutschen Zentrums für Altersfragen und des Robert Koch-Instituts. Robert Koch-Institut, Berlin 2009, 7-20
- Teschner A: Weibliche Gonaden. In: Arastéh K, Baenkler H-W: *Duale Reihe Innere Medizin*. 2.Auflage; Thieme, Stuttgart 2009, 840-844
- Torkler S, Wallaschofski H, Baumeister SE, Völzke H, Dörr M, Felix S, Rettig R, Nauck M, Haring R (2011): Inverse association between total testosterone concentrations, incident hypertension and blood pressure. *Aging Male* **14**, 176–182
- Tomás-Loba A, Flores I, Fernández-Marcos PJ, Cayuela ML, Maraver A, Tejera A, Borrás C, Matheu A, Klatt P, Flores JM, et al. (2008): Telomerase reverse transcriptase delays aging in cancer-resistant mice. *Cell* **135**, 609–622
- Tosato M, Zamboni V, Ferrini A, Cesari M (2007): The aging process and potential interventions to extend life expectancy. *Clin Interv Aging* **2**, 401–412
- Traish AM, Kang HP, Saad F, Guay AT (2011): Dehydroepiandrosterone (DHEA)--a precursor steroid or an active hormone in human physiology. *J Sex Med* **8**, 2960–2982; quiz 2983
- Travison TG, Basaria S, Storer TW, Jette AM, Miciek R, Farwell WR, Choong K, Lakshman K, Mazer NA, Coviello AD, et al. (2011): Clinical meaningfulness of the changes in muscle performance and physical function associated with testosterone administration in older men with mobility limitation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **66**, 1090–1099
- Trivedi DP, Khaw KT (2001): Dehydroepiandrosterone sulfate and mortality in elderly men and women. *J Clin Endocrinol Metab* **86**, 4171–4177
- T'Sjoen GG, De Vos S, Goemaere S, Van Pottelbergh I, Dierick M, Van Heeringen C, Kaufman J-M (2005): Sex steroid level, androgen receptor polymorphism, and depressive symptoms in healthy elderly men. *J Am Geriatr Soc* **53**, 636–642
- Usadel KH, Wahl P: Diabetologie und Stoffwechsel. In: Arastéh K, Baenkler H-W: *Duale Reihe Innere Medizin*. 2.Auflage; Thieme, Stuttgart 2009, 665-691
- Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, Kimura M, Oelsner E, Cherkas LF, Aviv A, Spector TD (2005): Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *Lancet* **366**, 662–664
- Valenti G, Denti L, Maggio M, Ceda G, Volpato S, Bandinelli S, Ceresini G, Cappola A, Guralnik JM, Ferrucci L (2004): Effect of DHEAS on skeletal muscle over the life span: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **59**, 466–472
- Valenti G, Ferrucci L, Lauretani F, Ceresini G, Bandinelli S, Luci M, Ceda G, Maggio M, Schwartz RS (2009): Dehydroepiandrosterone sulfate and cognitive function in the elderly: The InCHIANTI Study. *J Endocrinol Invest* **32**, 766–772
- van den Beld AW, Lamberts SW (2000): The male climacterium: clinical signs and symptoms of a changing endocrine environment. *Prostate Suppl* **10**, 2–8
- van Niekerk JK, Huppert FA, Herbert J (2001): Salivary cortisol and DHEA: association with measures of cognition and well-being in normal older men, and effects of three months of DHEA supplementation. *Psychoneuroendocrinology* **26**, 591–612
- Vaughan C, Goldstein FC, Tenover JL (2007): Exogenous testosterone alone or with finasteride does not improve measurements of cognition in healthy older men with low serum testosterone. *J Androl* **28**, 875–882



- Vaziri H, Benchimol S (1998): Reconstitution of telomerase activity in normal human cells leads to elongation of telomeres and extended replicative life span. *Curr Biol* 8, 279–282
- Verde Z, Reinoso-Barbero L, Chicharro L, Garatachea N, Resano P, Sánchez-Hernández I, Rodríguez González-Moro JM, Bandrés F, Santiago C, Gómez-Gallego F (2015): Effects of cigarette smoking and nicotine metabolite ratio on leukocyte telomere length. *Environ Res* 140, 488–494
- Verein Deutscher Ingenieure (Hrsg): Technikbewertung – Begriffe und Grundlagen. Erläuterungen und Hinweise zur VDI-Richtlinie 3780. Verein Deutscher Ingenieure, Düsseldorf 1991
- Verhulst S, Dalgård C, Labat C, Kark JD, Kimura M, Christensen K, Toupance S, Aviv A, Kyvik KO, Benetos A (2016): A short leukocyte telomere length is associated with development of insulin resistance. *Diabetologia* 59, 1258–1265
- Vermeulen A (1991): Clinical review 24: Androgens in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab* 73, 221–224
- Vermeulen A (2000): Andropause. *Maturitas* 34, 5–15
- Vigen R, O'Donnell CI, Barón AE, Grunwald GK, Maddox TM, Bradley SM, Barqawi A, Woning G, Wierman ME, Plomondon ME, et al. (2013): Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA* 310, 1829–1836
- Villareal DT, Holloszy JO (2004): Effect of DHEA on abdominal fat and insulin action in elderly women and men: a randomized controlled trial. *JAMA* 292, 2243–2248
- Villareal DT, Holloszy JO (2006): DHEA enhances effects of weight training on muscle mass and strength in elderly women and men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 291, E1003-1008
- Villareal DT, Holloszy JO, Kohrt WM (2000): Effects of DHEA replacement on bone mineral density and body composition in elderly women and men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 53, 561–568
- Viña J, Sastre J, Pallardó FV, Gambini J, Borrás C (2006): Role of mitochondrial oxidative stress to explain the different longevity between genders: protective effect of estrogens. *Free Radic Res* 40, 1359–1365
- Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI (2001): A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 345, 1243–1249
- Vitiello MV, Moe KE, Merriam GR, Mazzoni G, Buchner DH, Schwartz RS (2006): Growth hormone releasing hormone improves the cognition of healthy older adults. *Neurobiol Aging* 27, 318–323
- von Mühlen D, Laughlin GA, Kritz-Silverstein D, Bergstrom J, Bettencourt R (2008): Effect of dehydroepiandrosterone supplementation on bone mineral density, bone markers, and body composition in older adults: the DAWN trial. *Osteoporos Int* 19, 699–707
- Vranesić-Bender D (2010): The role of nutraceuticals in anti-aging medicine. *Acta Clin Croat* 49, 537–544
- Wabitsch M, Braun S, Hauner H, Heinze E, Ilondo MM, Shymko R, De Meyts P, Teller WM (1996): Mitogenic and antiadipogenic properties of human growth hormone in differentiating human adipocyte precursor cells in primary culture. *Pediatr Res* 40, 450–456
- Wahl D, Coogan SC, Solon-Biet SM, de Cabo R, Haran JB, Raubenheimer D, Cogger VC, Mattson MP, Simpson SJ, Le Couteur DG (2017): Cognitive and behavioral evaluation of nutritional interventions in rodent models of brain aging and dementia. *Clin Interv Aging* 12, 1419–1428
- Walsh KM, Codd V, Rice T, Nelson CP, Smirnov IV, McCoy LS, Hansen HM, Elhauge E, Ojha J, Francis SS, et al. (2015): Longer genotypically-estimated leukocyte telomere length is associated with increased adult glioma risk. *Oncotarget* 6, 42468–42477
- Wang S, Mims PN, Roman RJ, Fan F (2016): Is Beta-Amyloid Accumulation a Cause or Consequence of Alzheimer's Disease? *J Alzheimers Parkinsonism Dement* 1, 007

- Watanabe T, Miyazaki A, Katagiri T, Yamamoto H, Idei T, Iguchi T (2005): Relationship between serum insulin-like growth factor-1 levels and Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Am Geriatr Soc* 53, 1748–1753
- Watkins ES: The estrogen elixir: a history of hormone replacement therapy in America. JHU Press 2007
- Watson JD (1972): Origin of concatemeric T7 DNA. *Nat New Biol* 239, 197–201
- Weill-Engerer S, David JP, Szadovitch V, Liere P, Eychenne B, Pianos A, Schumacher M, Delacourte A, Bau-lieu EE, Akwa Y (2002): Neurosteroid quantification in human brain regions: comparison between Alzheimer's and nondemented patients. *J Clin Endocrinol Metab* 87, 5138–5143
- Weiss EP, Shah K, Fontana L, Lambert CP, Holloszy JO, Villareal DT (2009): Dehydroepiandrosterone re-placement therapy in older adults: 1- and 2-y effects on bone. *Am J Clin Nutr* 89, 1459–1467
- Wend K, Wend P, Krum SA (2012): Tissue-Specific Effects of Loss of Estrogen during Menopause and Aging. *Front Endocrinol (Lausanne)* 3, 19
- Wentzensen IM, Mirabello L, Pfeiffer RM, Savage SA (2011): The association of telomere length and cancer: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 20, 1238–1250
- Willeit P, Willeit J, Mayr A, Weger S, Oberhollenzer F, Brandstätter A, Kronenberg F, Kiechl S (2010): Telomere length and risk of incident cancer and cancer mortality. *JAMA* 304, 69–75
- Williams MRI, Dawood T, Ling S, Dai A, Lew R, Myles K, Funder JW, Sudhir K, Komesaroff PA (2004): Dehydroepiandrosterone increases endothelial cell proliferation in vitro and improves endothelial function in vivo by mechanisms independent of androgen and estrogen receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 4708–4715
- Windler E, Mueck AO, Zyriax BC, Ortman O (2010): Herz-Kreislauf-Risiko und Hormontherapie in der Postmenopause. *Gynäkologe* 43, 301–307
- Wolf E, Kahnt E, Ehrlein J, Hermanns W, Brem G, Wanke R (1993): Effects of long-term elevated serum levels of growth hormone on life expectancy of mice: lessons from transgenic animal models. *Mech Ageing Dev* 68, 71–87
- Wolf OT, Neumann O, Hellhammer DH, Geiben AC, Strasburger CJ, Dressendörfer RA, Pirke KM, Kirsch-baum C (1997): Effects of a two-week physiological dehydroepiandrosterone substitution on cognitive performance and well-being in healthy elderly women and men. *J Clin Endocrinol Metab* 82, 2363–2367
- Wolf OT, Kudielka BM, Hellhammer DH, Hellhammer J, Kirschbaum C (1998): Opposing effects of DHEA replacement in elderly subjects on declarative memory and attention after exposure to a laboratory stressor. *Psychoneuroendocrinology* 23, 617–629
- Wolinsky H (2011): Testing time for telomeres. *EMBO Rep* 12, 897–900
- Wolkowitz OM, Reus VI, Keebler A, Nelson N, Friedland M, Brizendine L, Roberts E (1999): Double-blind treatment of major depression with dehydroepiandrosterone. *Am J Psychiatry* 156, 646–649
- Wolkowitz OM, Kramer JH, Reus VI, Costa MM, Yaffe K, Walton P, Raskind M, Peskind E, Newhouse P, Sack D, et al. (2003): DHEA treatment of Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 60, 1071–1076
- Wolkowitz OM, Mellon SH, Epel ES, Lin J, Dhabhar FS, Su Y, Reus VI, Rosser R, Burke HM, Kupferman E, et al. (2011): Leukocyte telomere length in major depression: correlations with chronicity, inflammation and oxidative stress—preliminary findings. *PLoS One* 6, e17837
- Woo J, Tang N, Leung J (2008): No association between physical activity and telomere length in an elderly Chinese population 65 years and older. *Arch Intern Med* 168, 2163–2164

- Wurm S, Berner F, Tesch-Römer C, Schmitt E, von Vierregge H (2013): „Aktives altes Deutschland?!“. Drei Beiträge aus Politik und Zeitgeschichte 63, 3–17
- Xie H, Wu X, Wang S, Chang D, Pollock RE, Lev D, Gu J (2013): Long telomeres in peripheral blood leukocytes are associated with an increased risk of soft tissue sarcoma. *Cancer* 119, 1885–1891
- Xu Y, Goldkorn A (2016): Telomere and Telomerase Therapeutics in Cancer. *Genes (Basel)* 7, 22
- Xu L, Freeman G, Cowling BJ, Schooling CM (2013): Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Med* 11, 108
- Yaffe K, Barnes D, Lindquist K, Cauley J, Simonsick EM, Penninx B, Satterfield S, Harris T, Cummings SR, Health ABC Investigators (2007): Endogenous sex hormone levels and risk of cognitive decline in an older biracial cohort. *Neurobiol Aging* 28, 171–178
- Yaffe K, Lindquist K, Kluse M, Cawthon R, Harris T, Hsueh WC, Simonsick EM, Kuller L, Li R, Ayonayon HN, et al. (2011): Telomere length and cognitive function in community-dwelling elders: Findings from the Health ABC Study. *Neurobiol Aging* 32, 2055–2060
- Yan J, Yang Y, Chen C, Peng J, Ding H, Wen Wang D (2011): Short leukocyte telomere length is associated with aortic dissection. *Intern Med* 50, 2871–2875
- Yeap BB, Hyde Z, Almeida OP, Norman PE, Chubb SAP, Jamrozik K, Flicker L, Hankey GJ (2009): Lower testosterone levels predict incident stroke and transient ischemic attack in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 94, 2353–2359
- Yen SS, Morales AJ, Khorram O (1995): Replacement of DHEA in aging men and women. Potential remedial effects. *Ann N Y Acad Sci* 774, 128–142
- Yoshida S, Aihara K, Azuma H, Uemoto R, Sumitomo-Ueda Y, Yagi S, Ikeda Y, Iwase T, Nishio S, Kawano H, et al. (2010): Dehydroepiandrosterone sulfate is inversely associated with sex-dependent diverse carotid atherosclerosis regardless of endothelial function. *Atherosclerosis* 212, 310–315
- Zhang X, Mar V, Zhou W, Harrington L, Robinson MO (1999): Telomere shortening and apoptosis in telomerase-inhibited human tumor cells. *Genes Dev* 13, 2388–2399
- Zhang C, Chen X, Li L, Zhou Y, Wang C, Hou S (2015): The Association between Telomere Length and Cancer Prognosis: Evidence from a Meta-Analysis. *PLoS One* 10, e0133174
- Zhang Y, Kim MS, Jia B, Yan J, Zuniga-Hertz JP, Han C, Cai D (2017): Hypothalamic stem cells control ageing speed partly through exosomal miRNAs. *Nature* 548, 52–57
- Zhao J, Miao K, Wang H, Ding H, Wang DW (2013): Association between telomere length and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *PLoS One* 8, e79993
- Zylka-Menhorn V (2009): Nobelpreis für Medizin. Einblicke in die Biologie der Chromosomen. *Dtsch Arztebl* 106, A-1998–2000

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich denjenigen Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Erstbetreuer, Herrn Prof. Dr. Mark Schweda, für die hervorragende Betreuung und enorme Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit. Ich danke ihm für seine ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft, für seine zahlreichen Anregungen und Ratschläge während der Anfertigung meiner Arbeit sowie auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens.

Außerdem möchte ich Frau Prof. Dr. Silke Schicktanz meinen Dank aussprechen, die es mir ermöglicht hat diese Arbeit in dem Institut für Ethik und Geschichte der Medizin zu schreiben. Ich bedanke mich für die Themastellung und für die vielen Anregungen und Hilfestellungen bei der Bearbeitung der Thematik insbesondere in der Anfangszeit meiner Promotion.