

# Diagnostik des (bio-)funktionellen Alterns

Neue Verfahren zur Altersbestimmung in der Forschungspipeline der Präventivmedizin

Bedarf und Nachfrage nach validen, praktikablen und aussagekräftigen Alter(n)sdiagnostikverfahren wachsen weltweit. Im Vergleich dazu ist die Studien- und Angebotslage international gering. Im Folgenden werden Erkenntnisse und Forschungsstand zu Biomarkern des Alterns und validen Messverfahren zusammengefasst, die in einer aktuellen Querschnittsstudie an der Frauenklinik des Inselpitals als Basis dienen.

PETRA STUTE, DAGMAR PÖTHIG

Das menschliche Altern mit verlässlichen Parametern abzubilden, ist von jeher ein zentrales Anliegen der Gerontologie und der Geriatrie. Seit der Gründung des weltweit ersten bedeutsamen Periodikums für Alternsforschung im Jahr 1938 durch den Leipziger Kliniker Max Bürger ziehen sich Methoden- und Ergebnisberichte zur Alter(n)sdiagnostik wie ein roter Faden durch die gerontologische Literatur. Nach einer Publikationsflut klinischer, aber auch tierexperimenteller Ansätze in den Fünfziger- bis Ende der Achtzigerjahre (1) konzentrierte sich die Forschung in den folgenden Jahrzehnten auf grundlagenorientierte Disziplinen wie Genetik, Molekularbiologie und regenerative Medizin.

## Biomarker of Aging

In der seither stark primärbiologisch ausgerichteten Diagnostik wurden Biomarker des Alterns (Biomarkers of Aging, BoA) wie folgt definiert:

«Ein BoA ist ein biologischer Parameter eines Organismus, der allein oder als Teil einer multivariaten

Testbatterie – bei Ausschluss von Krankheiten – die funktionellen Fähigkeiten, die ein Biosystem zu einem späteren Alterszeitpunkt aufweisen wird, besser vorhersagen kann als das chronologische Alter.» (2) Die American Federation for Aging Research hatte in diesem Kontext folgende Kriterien für einen BoA vorgeschlagen:

1. Er muss die Alterungsrate voraussagen, das heißt, er sollte genau zu sagen vermögen, wo ein Mensch in seiner individuellen Lebensspanne steht. Das sollte er besser als das chronologische Alter können.
2. Er sollte grundlegende Mechanismen des Alternsprozesses beschreiben und nicht primär Krankheitseffekte widerspiegeln.
3. Er sollte wiederholbar zu testen sein, ohne die Person zu schädigen.
4. Er sollte am besten bei Mensch und Tier funktionieren, um so primäre Tests im Labor durchführen zu können.

Ob Biomarker des menschlichen Alterns jedoch diese geforderten Kriterien erfüllen können, ist fraglich (3). Bisher fand man jedenfalls trotz intensiver Bemühungen keine solchen primärbiologischen Biomarker, die prädiktiv das altersabhängige Verhalten der biopsychosozialen Funktionskapazität des Organismus, das «biofunktionale Alter», repräsentativ abbilden können. Das veranlasste 2004 führende Vertreter der Gerontological Society of America zu einer kritischen Bestandsaufnahme der Alternsdiagnostik (4). Sie empfehlen explizit eine ganzheitlich angelegte Systematik des Alterns, das heißt:

- neben BoA auch funktionelle sowie Fähigkeits- respektive Verhaltensparameter in das Diagnostikspektrum des multifaktoriellen menschlichen Alterns einzubeziehen;

## Merkmale

- **Das biofunktionale Alter steht für** die «Funktionstüchtigkeit» eines Menschen.
- **Das funktionale Alter entspricht nicht unbedingt** dem chronologischen Alter, sondern wird zudem von Geschlecht, Disposition (Veranlagung) und Exposition (Verhalten und Verhältnissen) geprägt.
- **Die Bestimmung des biofunktionalen Alters ermöglicht** das Identifizieren und Mobilisieren von individuellen Gesundheitsressourcen.
- **Die WHO fordert seit 2001**, dass neben der Morbidität (ICD)\* auch die Funktion respektive Lebensqualität eines Menschen erfasst wird.

\* ICF = International Classification of Functioning, (Dis)ability and Health.

■ wegen der Problematik des «Überlappens» (overlap) der Dimensionen Gesundheit/Krankheit und Altern und der soziokulturellen Beeinflussung des genetisch verankerten menschlichen Alternsprozesses (Genotyp/Phänotyp) zukünftig mit klar definierten, erkenntnistheoretisch basierten Modellen zu arbeiten.

**Methodologie: hierarchische Klassifikation von Gesundheit und Altern**

Bereits 1977 veröffentlichte Strehler mit seiner Übersicht zur «Hierarchie des menschlichen Alterns» eine Klassifikationsgrundlage für Modelle (5), die sich besonders gut eignet, grundlegende lebenswissenschaftliche Fragestellungen unter phänomenologischen Gesichtspunkten ein- und zuzuordnen. Dazu gehören etwa Fragen nach Gesundheit und Krankheit des Menschen, ebenso wie die nach den von der Lebenszeit geprägten Entwicklungsphänomenen und Biomarkern für Jugendlichkeit und Alter oder deren endogenen (genetisch verankerten) und exogenen (durch Verhältnisse und Verhalten bestimmten) Beeinflussungsmöglichkeiten. In begrifflicher Anlehnung und sprachlicher Einbettung in die International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) der WHO (6) wurde die Strehlersche Darstellung auf der biopsychosozialen Organisationsebene des Individuums und seiner Funktionen aktualisiert und präzisiert (Abbildung 1). Diese hierarchische Darstellung der Lebensprozesse macht plausibel, warum und wie sich Modelle und Diagnostikmethoden des Alter(n)s sowohl aus den eher naturwissenschaftlich geprägten als auch aus geisteswissenschaftlichen Disziplinen im Sinne einer ganzheitlichen Betrachtung des Menschen sinnvoll und schlüssig ergänzen, aber auch notwendigerweise ergänzen müssen.

**Diagnostikebenen**

Das Konzept des biofunktionalen Status (BFS) berücksichtigt diesen generalistischen und professionsübergreifenden Ansatz, arbeitet ihn definitorisch und klassifikatorisch weiter aus (7, 8) und verfolgt ihn operational (z.B. Entwicklung ICF-kompatibler Assessments und Assignments). Es macht ferner deutlich, dass die Diagnostik von körperlichen und psychosozialen Aktivitäten, Befindlichkeiten, Schlüssel Fähigkeiten und Teilhabevoraussetzungen (Adaptationspotenzial) auf der gesamtorganismushaften Ebene des Individuums einerseits und die Diagnostik von physischen und psychischen Funktionen (Regulationspotenzial) andererseits die Schnittstelle von den gesundheitswissenschaftlichen (z.B. Psychologie und Verhaltensmedizin, Sport- und Sozialwissenschaften, Trainingsmethodik und Pädagogik) zu den medizinisch-biologischen Diagnosestrategien bildet. Vor dem Hintergrund der Regulations-, der Anpassungs- und der Entwicklungsfähigkeit lebender Or-

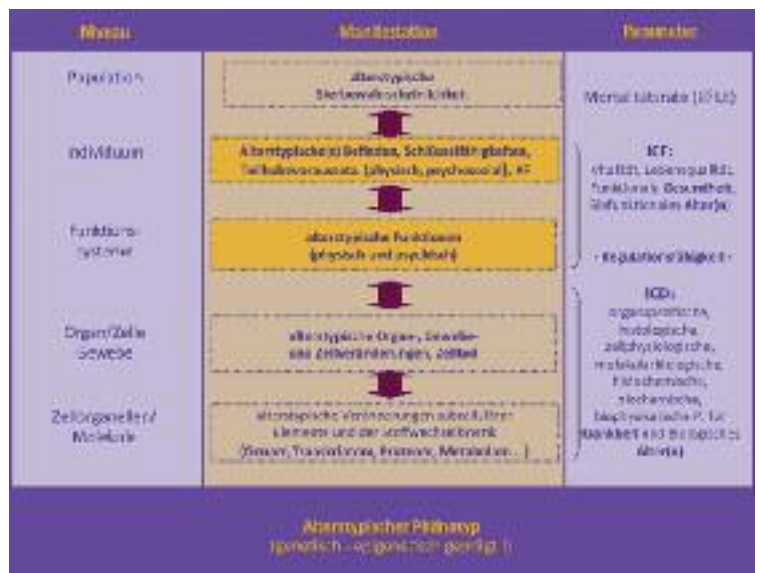


Abbildung 1: Krankheit, Gesundheit und Alter(n) im Vitalitätskonzept: Phänomenologische Klassifikationsgrundlage für lebenswissenschaftliche Modelle, modifiziert nach Strehler (5).

Bestimmungsparameter von Gesundheit (ICF), Krankheit (ICD) und Alter(n) werden in ihrer Hierarchie dargestellt. Es ist damit eine relativ klare Zuordnung von Diagnostik- und Interventionsstrategien aus den medizinisch-biologischen Wissenschaften (Ebene Moleküle bis Funktionssysteme bzw. Genom, Transkriptom, Proteom, Metabolom, Regulatorom) und von gesundheitswissenschaftlichen, fähigkeits- und adaptationsorientierten Disziplinen (Ebene Individuum und Population) möglich.

ganismen ermöglicht die Bestimmung des BFS auf der Individualebene die Ermittlung von fähigkeitsbezogenen Frühindikatoren für Fehlbeanspruchungen und Adaptationszustände im Alternsgang und weist auf (sub-)chronische «Bedienungsfehler» (Gesundheitsrisiken) am Organismus respektive auf Gesundheitsressourcen hin. Diese sind für Prävention und Gesundheitsförderung bei chronischen Gesundheitsproblemen (besonders bei «von chronischer Krankheit Bedrohten») relevant.

Bei soziokulturell bedingten und verhaltensassoziierten manifesten Gesundheitsproblemen wie den bekannten Zivilisations- und Volkskrankheiten – die in aller Regel chronisch sind, mit zunehmendem Lebensalter kumulieren und dann als «Alterskrankheiten» imponieren – ist die gestörte Funktion eher ein Spätindikator für diese verhaltens- und altersassoziierten Fehlbeanspruchungen des Organismus im Lebensvollzug. «Bedienungsfehler» brauchen Zeit, um vom Biosystem «verinnerlicht» zu werden. In einem ersten Schritt überfordern sie unsere Regulationssysteme (Nerven-, Hormon- und Immunsystem). Die sich daraus über die Zeit entwickelnden Funktionsstörungen haben primär den Charakter von Alarmsignalen, nicht aber von Risikofaktoren per se! Das hat grosse Bedeutung für therapeutische Strategien. Symptomorientierte Ansätze sind hier häufig kontraproduktiv.

**Lebenskurven des biofunktionalen Status:**

**Gesundheitsressourcen und (bio-)funktionales Altern**

In Abbildung 2 wird dieser auf die Individualebene respektive auf die Ebene von Funktionssystemen ab-

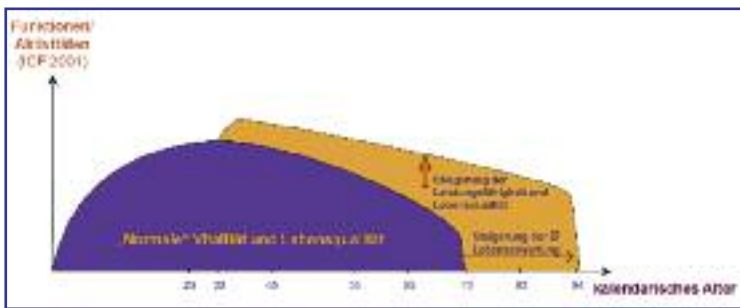


Abbildung 2: Vitalitätslebenskurven und Vitalisierung (health span vs. life span): Modellierung, Operationalisierung und Messung von Fähigkeiten, Befinden und Funktionen und die Beeinflussung von funktionaler Gesundheit, Vitalität und Lebensqualität im Alternsgang (vgl. ICF der WHO).

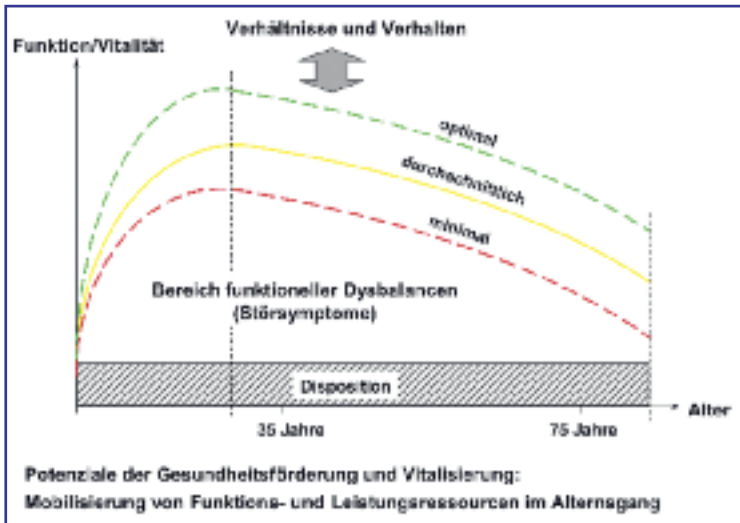


Abbildung 3: Vitalitätslebenskurven: Messbare Beeinflussung von Vitalität und Lebensqualität im Alternsgang.

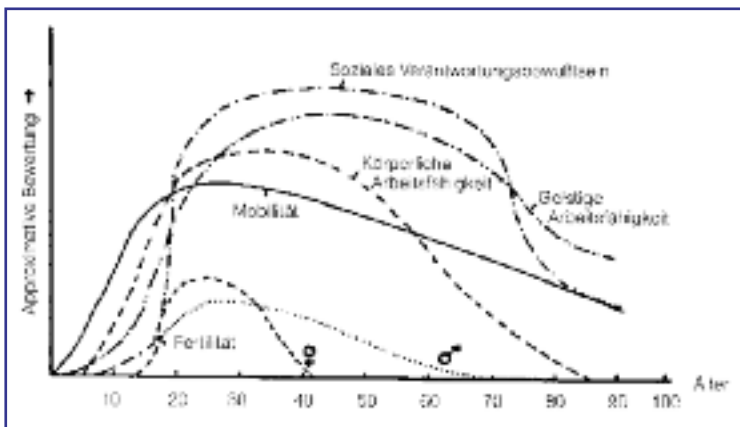


Abbildung 4: Vitalität und biopsychosoziales Altern: Zur asynchronen Dynamik von physischen und psychosozialen Fähigkeiten des Menschen im Alternsgang (nach Hofecker, [11]).

gestellte Ansatz ICF um eine wesentliche Blickrichtung erweitert, nämlich um die der Lebenszeit respektive die des kalendarischen Alters. Alter und Geschlecht gehören in der ICF der WHO (wie auch Bildung, genetische Prädisposition u.a.) zu den sogenannten *personbezogenen Kontextfaktoren* für Gesundheit. Die personbezogenen Kontextfaktoren sind heute benannt, aber noch nicht abschliessend klassifiziert. Erste Lösungsvorschläge für die systematische Auflistung von Ordnungskriterien unterbreiten Viol und Kollegen (9, 10). Den Vitalitäts- und Alterskurven (Abbildungen 2–4 [11]) liegt die erkenntnistheoretisch richtungswei-

sende Altersdefinition von Max Bürger (12, 13) zugrunde. Bürger betrachtet die Gerontologie als Lebenswandlungskunde: Sein Verständnis von Altern umfasst alle von der Lebenszeit geprägten Veränderungen des Individuums – in Jugend und Alter, in Gesundheit und Krankheit, in Struktur und Funktion – sowie in allen hierarchischen Organisationsebenen des Organismus. Er schaute damit weit in unsere wissenschaftliche Neuzeit voraus und legte erfolgreich die Grundlagen für ein systemtheoretisch (bzw. systembiologisch) begründetes, verbindendes, ganzheitlich ausgerichtetes Denken in der Altersforschung und in den Lebenswissenschaften. Die auf die Bürgersche Schule zurückgehenden Vitalitätslebenskurven bilden nicht nur die Grundlage für die mathematische Modellierung von «normalen» Altersprozessen (14–18), sie ermöglichen es darüber hinaus auch, Risiken und Ressourcen für das normale menschliche Altern operational zugänglich zu machen (19–21), systematisch zu erfassen (22, 23), zu klassifizieren und ihre tatsächliche Bedeutung für gesundheitsbezogene Lebensqualität, Vitalität und das funktionale Altern abzuschätzen (24).

Hier gibt es aus unterschiedlichen Lebens- und Arbeitsbereichen zunehmende Nachfrage nach Instrumenten, die für eine objektive und valide Nutzenbewertung präventiver, gesundheitsförderlicher respektive therapeutischer Angebote zur Verbesserung von Vitalität, Lebensqualität und (bio-)funktionalem Alter geeignet sind (25).

Etwas salopp gesagt, lassen sich heute die drei wichtigsten gesundheitspolitischen Herausforderungen an die Gerontologie mit den Slogans

- Gesund aus der Schule!
- Fit4Work!
- Vital in der Rente!

beschreiben.

### Methodik der Bestimmung des biofunktionalen Status und des biofunktionalen Alters

Die Bestimmung des biofunktionalen Status (BFS) und des biofunktionalen Alters (BFA) ist ein interdisziplinärer, durch wissenschaftliche Methoden der Gerontologie gestützter, systematischer Ansatz zur funktionsdiagnostischen Messung der Vitalität. Vitalität respektive gesundheitsbezogene Lebensqualität ist hier definiert als alters- und geschlechtstypische (physische, mentale und emotional-soziale) Funktionsfähigkeit und Befindlichkeit des Individuums. Sie wird fachübergreifend mit 45 klinisch relevanten biopsychosozialen Indikatoren als individuelles Stärken- und Ressourcenprofil (alters- und geschlechtsbewertetes Vitalitätsmuster) abgebildet (Abbildung 5). Die Einzelverfahren stammen aus der Sportmedizin, der Leistungs- und der Ernährungsphysiologie, der Gesundheitspsychologie, der



Abbildung 5: Diagnostik des biofunktionalen Status und des biofunktionalen Alters.

Neuro- beziehungsweise der Psychophysiologie und der klinischen Medizin.

Zusätzlich zu den Einzelergebnissen (biofunktionaler Status) kann mit einem definierten Berechnungsalgorithmus ein integrativer Summenwert, der «functional age index» (FAI), oder das biofunktionale Alter ermittelt werden. Die Berechnungsalgorithmen basieren auf dem am Max-Bürger-Altersforschungszentrum (Universität zu Leipzig) entwickelten Modell zur Operationalisierung von Vitalität und funktionalem Alter (26). Die Referenzwerte wurden an einer statistisch repräsentativen Stichprobe erhoben. Das Modell ist testmethodisch überprüft (Objektivität 0,96, Reliabilität 0,93, Validität für das Alter 0,76). Mit diesem integrativen biopsychosozialen Ansatz werden demnach einerseits alltagsrelevante funktionale Gesundheitsrisiken und andererseits auch die alterstypischen individuellen Gesundheitsressourcen aufgezeigt.

### Ausblick

Im Rahmen einer Querschnittsstudie wurden BFS und BFA neben anderen Parametern bei über 600 Probanden in der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin am Inselspital Bern untersucht. Veränderungen zwischen den neu erhobenen Daten und den Referenzdaten von 1984 wurden quantifiziert und relevante Verschiebun-

## SCHWERPUNKT

gen der Mittelwerte statistisch analysiert. Adjustierungsvorschläge wurden erarbeitet, und der daraufhin adaptierte Bewertungsalgorithmus soll als Berechnungsgrundlage in den Messplatz integriert werden. Die Ergebnisse der Studien werden sukzessive in den kommenden Monaten und Jahren publiziert. ■



**Prof. Dr. med. Petra Stute**  
(Korrespondenzadresse)  
Gynäkologische Endokrinologie  
und Reproduktionsmedizin  
Frauenklinik, Inselspital Bern  
3010 Bern  
E-Mail: [petra.stute@insel.ch](mailto:petra.stute@insel.ch)

und

**PD Dr. med. habil. Dagmar Pöthig**  
Fachärztin Innere Medizin und Sportmedizin  
Vorstandsvorsitzende der  
Europäischen Vereinigung für Vitalität und Aktives Altern  
D-04109 Leipzig  
E-Mail: [poethig@evaaa.de](mailto:poethig@evaaa.de)

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

1. Dean W (ed.): *Biological Aging Measurement: Clinical Applications*. The Center for Bio Gerontology. Los Angeles 1988.
2. Baker GT, Sprott RL: Biomarkers of aging. *Exp Gerontol* 1988; 23: 223–239.
3. Johnson T: Recent results: Biomarkers of aging. *Exp Gerontol* 2006; 41: 1243–1246.
4. Butler RN et al.: Aging – The Reality. Biomarkers of aging: From primitive organisms to humans. *J Gerontol, Series A: Biolog Sci & Med Sci* 2004; 59: B 560–567.
5. Strehler BL (ed.): *Time, Cells and Aging*. Academic Press. London 1977.
6. ICF International Classification of Functioning, Disability and Health. Verlag WHO, Genf. 2001. ISBN 9241545445 (engl. Version).
7. Themenheft Bewegungstherapie & Gesundheitssport «Demografie + Gesundheitsressourcen». Kongressband zum gleichnamigen Fraunhofer Innovationsforum 2010. Heft 5, Hippokrates Stuttgart 2005.
8. Themenheft Bewegungstherapie & Gesundheitssport «Neuer Wertekatalog zur Gesunderhaltung: Biofunktionales vs. Kalendarisches Alter(n)», Heft 2, Hippokrates Stuttgart 2011.
9. Viol M et al.: Personbezogene Kontextfaktoren, Teil I. Ein erster Versuch zur systematischen, kommentierten Auflistung von geordneten Anhaltspunkten für die sozialmedizinische Begutachtung im deutschen Sprachraum. *Z Gesundheitswesen* 2006; 68: 747–759.
10. Viol M et al.: Personbezogene Kontextfaktoren (Kurzversion), Teil II. *Z Gesundheitswesen* 2007; 69: 34–37.
11. Hofecker G et al.: Modelle des biologischen Alters. *Akt. Gerontol* 1981; 11: 8–11.
12. Bürger M: Feststellung und Bedeutung des biologischen Alters gegenüber dem kalendarischen. *Z. ges inn Med* 1954; 9: 961–966.
13. Bürger M: Biomorphose – die Lebenswandlungskunde des menschlichen Organismus und seiner Funktionen. *Ärztl Fortbild* 1956; 5: 409–423.
14. Beier W: Der Lebenslauf des Menschen aus theoretischer Sicht. *Z ges inn Med* 1976; 31: 90–93.
15. Beier W: Zur Bestimmung des biologischen Alters von Einzelpersonen. *Z Altersforsch* 1981; 36: 355–358.
16. Beier W: Vektoranalytische Auswertung klinisch-gerontologischer Daten. *Z Gerontol* 1987; 20: 136–140.
17. Beier W: Einheitsfreie Kennzahlen des Alterns. *Z Gerontol* 1993; 26: 211–214.
18. Beier W: Theoretisch-mathematische Betrachtungen zu Vitalität und biologischem Alter. In: Meißner-Pöthig, D, Michalak, U (Hrsg): *Vitalität und ärztliche Intervention*. Stuttgart 1997: 55–63.
19. Ries W, Poethig D: Chronological and biological Age: A new method of assessing biological age. *Exp Ger* 1984; 19 (3): 211–216.
20. Meissner-Pöthig D: Entwicklungsdiagnostik – ein gerontologisches Problem? *Z Altersforsch* 1988; 43: 341–358.
21. Meissner-Pöthig D: Stand und Perspektiven der Altersdiagnostik bei Kindern und Jugendlichen. *Z Altersforsch* 1988; 43: 352–358.
22. Meissner-Pöthig D et al.: Interdisziplinäre Vitalitätsdiagnostik und Functional Age Index in der gerontologischen Prävention und Rehabilitation. *Ärztz Naturheil* 1995; 8: 578–587.
23. Meissner-Pöthig D et al.: Forschungsprojekt Gerontologische Präventivmedizin. *Geriat Fortb* 1999; 2: 8–9.
24. Meissner-Pöthig D, Michalak U (ed.): *Vitalität und ärztliche Intervention*. Stuttgart 1997. ISBN 3-7773-1219-3.
25. Pöthig D et al.: Gesundheitsförderung – ein neues Kompetenzfeld für Ärzte. *Dtsch Arztebl* 2009; 106(33): A 1611–1614.
26. Bürger M (ed.): *Altern und Krankheit als Problem der Biomorphose*. Leipzig 1960.