

Der bemerkenswerte Anstieg der Lebenserwartung und sein Einfluss auf die Medizin

Mag es vor 50 Jahren noch eine überschaubare Aufgabe für den Bundespräsidenten gewesen sein, Jubilaren zu ihrem hundertsten Geburtstag zu gratulieren, so verlangt dies heute einen größeren Einsatz: Die Wahrscheinlichkeit eines 80-Jährigen, 100 Jahre alt zu werden, ist in Deutschland seit 1950 um das 20fache gestiegen [1]. Wir werden immer älter, und die Daten legen nahe, dass sich dieser Trend fortsetzen wird. Nichts spricht dafür, dass eine unentrinnbare Obergrenze des Lebensalters erreicht ist oder sich am Horizont abzeichnet [2]. Der anhaltende Anstieg der durchschnittlichen Lebenserwartung in den Industrienationen ist heute vor allem der verringerten Sterblichkeit im hohen Alter zuzuschreiben [1, 3, 4, 5]. Die Medizin hat einen großen Beitrag

zu dieser Entwicklung geleistet – ebenso ist die Medizin durch sie herausgefordert.

Das Steigen der Lebenserwartung

Spitzenreiter der Langlebigkeit

Die Steigerung der Lebenserwartung ist eine der großen Errungenschaften moderner Zeiten. Betrachtet man die Länder mit der jeweils weltweit höchsten weiblichen Lebenserwartung in den vergangenen 160 Jahren, so ergibt sich ein erstaunlich stetiger Anstieg der durchschnittlich erreichten Lebensjahre von fast 3 zusätzlichen Lebensmonaten pro Jahr (Abb. 1) [2]. Frauen leben durchschnittlich länger als Männer, aber auch die Rekordlebenserwartungen der

Männer sind im Zeitraum seit 1840 linear – jedoch etwas geringerer – angestiegen. Ein komplexes Zusammenspiel von steigendem Wohlstand, gesunder Ernährung, humanen Arbeitsbedingungen mit zunehmend geringerem körperlichem Verschleiß, verbesserter Hygiene, sozialer Fürsorge und medizinischer Versorgung wird für das längere Überleben verantwortlich gemacht [6].

Die Entwicklung der Lebenserwartung einzelner Länder verläuft weniger linear (Abb. 2). Der Abstand zwischen den weltweit höchsten erzielten Lebensspannen und den nationalen Durchschnittsniveaus kann als ein Maß dafür gesehen werden, wie sehr ein Land seinen Möglichkeiten hinterherhinkt. Weder der Trend der Rekordlebenserwartung noch die unterschiedlichen Kur-

Abb. 1 ► **Weibliche Lebenserwartung von 1840 bis zur Gegenwart in dem jeweils rekordhaltenden Land. Schwarze durchgezogene Linie: Regressionsgerade (Steigung= 0,243). Extrapolation der Geraden durch schwach gestrichelte Linie. Horizontale Querbalken beziehen sich auf festgelegte Obergrenzen der Lebenserwartung, wie sie von verschiedenen Autoren benannt wurden (Tabelle 1). Die deutlich gestrichelte Linie stellen Projektionen der weiblichen Lebenserwartung in Japan dar, veröffentlicht von den Vereinten Nationen (UN): Man beachte die drastische Korrektur der Projektion nach oben von 1999–2001. (Adaptiert nach [2])**

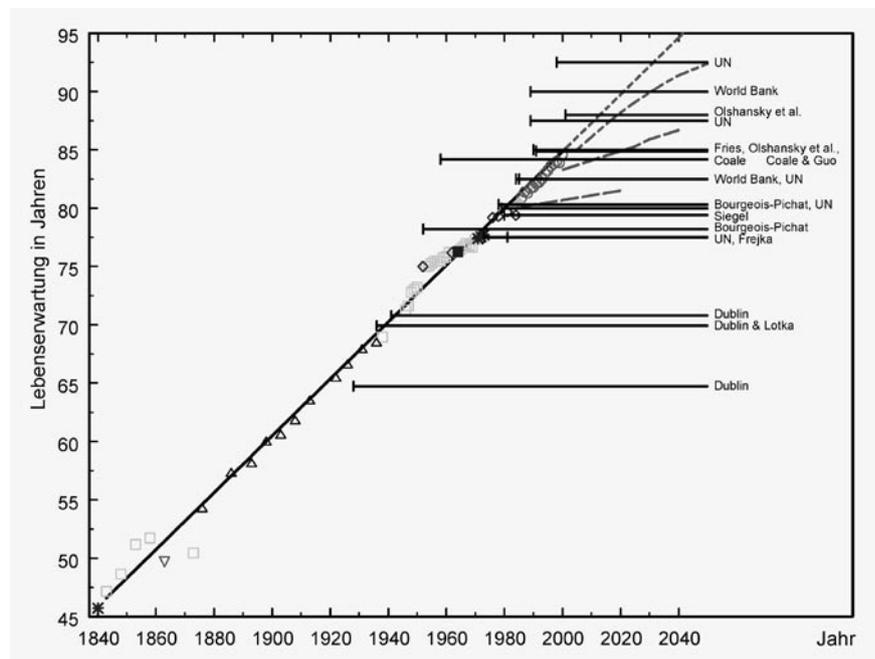


Tabelle 1

Auswahl an Schätzungen der durchschnittlichen maximalen Lebenserwartung für Frauen bzw. Frauen und Männer

Quelle (Autor)	Obergrenze	Publiziert (Jahr)	w: weiblich m: männlich	Übertroffen (Jahr)	Übertroffen von Frauen aus
Dublin	64,75	1928	w+m	1922	Neuseeland
Dublin & Lotka	69,93	1936	w+m	1941	Island
Dublin	70,8	1941	w+m	1946	Norwegen
Nizar & Vallin	76,8	195	w	1967	Norwegen
Wunsch	76,8	1970	w	1967	Norwegen
Freijka	77,5	1981	w	1972	Schweden
Bourgeois-Pichat	78,2	1952	w	1975	Island
Siegel	79,4	1980	w+m	1976	Island
Bourgeois-Pichat	80,3	1978	w	1985	Japan
Demeny	82,5	1984	w	1993	Japan
United Nations	82,5	1989	w	1993	Japan
Fries	85,0	1980/1990	w+m	1985	Japan
Olshansky et al.	85,0	1990	w+m	1996	Japan
United Nations	87,5	1999	w		
Olshansky et al.	88,0	2001	w+m		
World Bank	90,0	1990	w		

Die Obergrenzen beziehen sich auf die weibliche Lebenserwartung zum Zeitpunkt der Geburt bis auf 2 Ausnahmen. Fries nahm an, dass nach der Eliminierung des Todes in jungen Lebensjahren das Todesalter einer Normalverteilung mit einem Mittelwert von 85 Jahren und einer Standardabweichung von 5 (1980) bzw. 7 (1990) Jahren folgen würde. Olshansky et al. (1990) setzten eine maximale Lebenserwartung von 35 Jahren für einen 50 Jahre alten Menschen ein, was sich zu 85 Jahren addiert. (Verändert nach [2] supplements)

venverläufe der Länder legen ein baldiges Ende des Anstieges der Lebenserwartung nahe. Zwar werden typischerweise Phasen des raschen Aufholens von langsameren Anstiegen gefolgt, doch nähern sich die Kurven keineswegs asymptotisch maximalen Werten an. Auch die Lebenserwartung in Deutschland steigt etwa parallel zu der Linie der Rekordhalter [2].

Immer mehr Hundertjährige

Einen weiteren deutlichen Hinweis für die ungedrosselte Zunahme der Langlebigkeit liefert der rapide Anstieg der Zahl an Hundertjährigen in den entwickelten Industrienationen. Was in der Vergangenheit – trotz aller spektakulären Überlieferungen – noch unerreichbar schien, ist heute ein immer präsenter Teil unserer Wirklichkeit geworden.

Für die Zeit vor 1800 ist kaum davon auszugehen, dass es überhaupt Menschen gab, die über 100 Jahre alt wurden [7]. Aus der Zeit vor dem 19. Jahrhundert existieren allerdings wenig verlässliche Daten, da die Geburtenregister über derartig lange Zeiträume häufig verloren gingen. Finden sich den-

noch Überlieferungen von Hundertjährigen, so sind diese mit Vorsicht zu genießen, denn je niedriger die durchschnittliche Lebenserwartung war, desto größer war die Neigung zu Übertreibungen [3].

Heute gibt es hingegen nachweislich einen deutlichen Anstieg in der Zahl an Hundertjährigen, der mit durchschnittlich etwa 8% pro Jahr rapide voranschreitet [1]. Den 63 Hundertjährigen in Westdeutschland im Jahr 1950 standen 50 Jahre später 5204 gegenüber [8]. Die Analyse der Daten legt nahe, dass sich der beachtliche Anstieg fortsetzen, sogar beschleunigen wird. Hatte sich die Zahl der Hundertjährigen zwischen 1950 und 1980 bereits alle 10 Jahre verdoppelt, so erhöht sie sich in dem Jahrzehnt von 1990–2000 bereits um das 2,4fache.

Der Mythos einer Obergrenze der Lebenserwartung

Je höher die beobachtete Lebenserwartung stieg, desto unvorstellbarer wurde es, dass sich dieser Anstieg immer weiter fortsetzen würde. Die verbreitete Annahme des unausweichlichen Ablaufens einer

Sanduhr, die zwar vorzeitig abgebrochen, jedoch während des Ablaufens nicht nachgefüllt werden kann, durchdringt bis heute auch wissenschaftliche Erklärungen der Langlebigkeit. Einige Experten führen biologische Hürden und praktische Hindernisse ins Feld, um diese Vorstellung einer unüberwindlichen, natürlichen Obergrenze der Lebenserwartung zu untermauern, die jedem weiteren Anstieg ein Ende setzen wird (z. B. [9, 10]).

Festgelegte Obergrenzen

Seit das Phänomen der Langlebigkeit untersucht wird, werden auch Versuche unternommen, eine Grenze der maximal möglichen Lebenserwartung zu setzen (■ **Tabelle 1**). Gemeinsam ist den von verschiedenen Autoren genannten Obergrenzen ihre eigene begrenzte Lebensdauer, denn bis auf die neuesten Schätzungen sind sie alle über kurz oder lang von der Wirklichkeit überholt worden – im Durchschnitt 5 Jahre nach den Veröffentlichungen [2]. Mitunter lag die tatsächliche durchschnittliche Lebenserwartung einzelner Länder – unbemerkt von den Au-

Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsf - Gesundheitsschutz 2005 · 48:586–592
DOI 10.1007/s00103-005-1043-4
© Springer Medizin Verlag 2005

J. W. Vaupel · K. G. v. Kistowski

Der bemerkenswerte Anstieg der Lebenserwartung und sein Einfluss auf die Medizin

Zusammenfassung

In den Industrienationen ist die Lebenserwartung in den vergangenen 160 Jahren stetig gestiegen. Und der Trend hält an: Die Zahl der Menschen, die ihren 100. Geburtstag feiern können, hat sich seit 1950 in jedem Jahrzehnt mindestens verdoppelt. Ausschlaggebend für die Verlängerung der Lebenserwartung war und ist ein Zusammenspiel wirtschaftlicher Entwicklungen, sozialer Errungenschaften und medizinischer Fortschritte. Eine unentrinnbare Obergrenze der Lebenserwartung ist nicht in Sicht. Vielmehr erweist sich der Alterungsprozess als plastisch und über genetische und nicht-genetische Interventionen modifizierbar. Heute ist der Anstieg der Le-

benserwartung vor allem der verringerten Sterblichkeit im Alter zuzuschreiben, was durch Fortschritte in der effektiven Prävention, der Diagnose und der Therapie von Alterskrankheiten weiter unterstützt wird. Setzt sich der Trend fort, wird die Lebenserwartung in der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts in Deutschland auf über 90 Jahre steigen. Viele offizielle Prognosen bleiben jedoch darunter, was schwerwiegende Konsequenzen für öffentliche und private Entscheidungsprozesse haben kann.

Schlüsselwörter

Lebenserwartung · Altern · Mortalität · Demografie

The remarkable rise in life expectancy and how it will affect medicine

Abstract

Life expectancy has increased at a steady pace in industrialized countries over the last 160 years. A slowdown is not evident: Since 1950 the number of people celebrating their 100th birthdays has at least doubled each decade. This increase in survival is the result of economic developments, social improvements and advances in medicine. Although the belief that old-age mortality is intractable remains widespread, life expectancy is not approaching a limit. Rather, the evidence suggests that ageing is plastic and that survival can be extended by various genetic changes and non-genetic interactions. Increases in life expectancy are largely

attributed to improvements in old-age survival. It is a reasonable scenario that life expectancy will rise further in coming decades, supported by advances in the prevention, diagnosis and treatment of age-related diseases. If the trend continues, life expectancy in Germany will rise to over 90 years in the first half of this century. Many official forecasts, however, have assumed lower figures which can have severe consequences both for public and private decision making.

Keywords

Life expectancy · Ageing · Mortality · Demography

toren – zum Zeitpunkt der Veröffentlichung schon jenseits der festgelegten Grenze.

Erklärungen für das vermeintlich Offensichtliche

Schon Aristoteles kontrastierte in seinen Erläuterungen über Jugend, Alter, Leben und Tod 2 Arten des Todes: den vorzeitigen Tod durch Krankheit oder Unfall und den natürlichen Alterstod, der durch nichts zu beeinflussen sei [11]. Diese Unterscheidung nahm über 2400 Jahre später auch der Mediziner Fries auf, um sie durch eine Quantifizierung zu ergänzen: Verkürzen kein Unfall und keine Krankheit die Lebensspanne eines Menschen, so nähert sich diese zwangsläufig einer natürlichen Grenze, die für jeden Menschen festgelegt ist, sich aber von Mensch zu Mensch unterscheidet [9]. Diese maximale Lebenserwartung ist laut Fries normal verteilt mit einem Mittelwert von 85 und einer Standardabweichung von 7 Jahren. Nichts, so betont auch Fries, könne gegen diese maximale Lebenserwartung ausgerichtet werden: angeboren und determiniert sei sie jenseits des Einflusses von Umwelt, Verhalten oder Medizin.

Unterstützung findet die Vorstellung des unverrückbaren Alterstodes in den klassischen Evolutionstheorien des Alterns, die die Unvermeidbarkeit des Alterungsprozesses mit schwindender Funktion und Gesundheit als unausweichliches Ergebnis nachlassender selektiver Kräfte betonen [12]. Denn die natürliche Selektion maximiert keineswegs die Lebenszeit eines Individuums, sondern dessen Fitness, d. h. den Beitrag, den das Individuum zur fortpflanzungsfähigen Folgegeneration leistet. Beim Gros der sich geschlechtlich fortpflanzenden Arten steigt die Mortalitätsrate mit fortschreitendem Alter (Seneszenz) [13]. Evolutionsbiologen haben Theorien entwickelt, die dieses Phänomen erklären [12, 14, 15]. Ist die Reproduktionsphase einmal abgeschlossen, kann per Selektion kein Druck mehr gegen schädliche, sich spät im Lebenslauf ausprägende Mutationen ausgeübt werden. Diese Mutationen sind nicht adaptiv: Sie können den Reproduktionserfolg nicht mehr beeinflussen. Hamilton folgerte daher, dass sich schädliche Mutationen im Alter anhäufen müssen. So sollte der Alterungsprozess nach Beendigung der Fortpflanzungsphase theoretisch ungehindert seinen Lauf nehmen – und

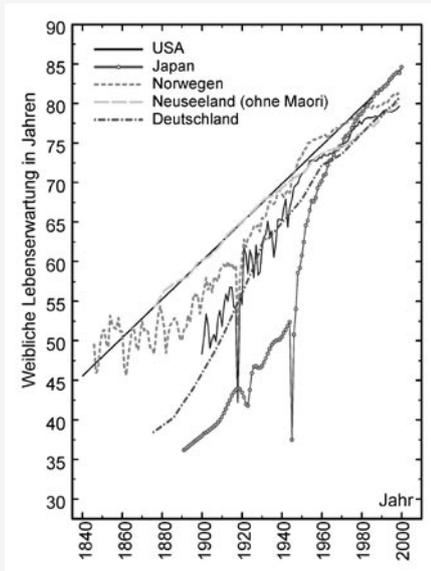


Abb. 2 ▲ **Weibliche Lebenserwartung in den USA, in Japan, Norwegen, Neuseeland (ohne Maori) und Deutschland im Vergleich mit dem Trend der Rekordlebenserwartung. (Verändert nach [2])**

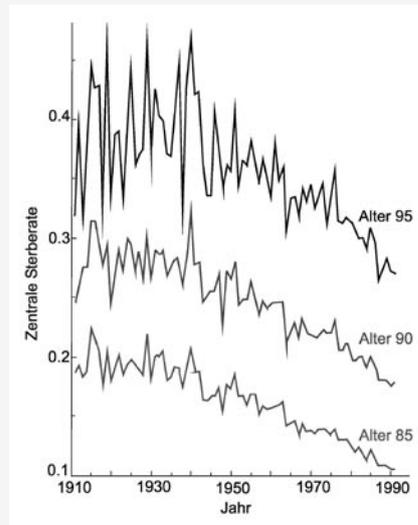


Abb. 3 ▲ **Verringerungen der weiblichen Mortalität von 1911–1999 in England und Wales für Frauen im Alter von 85, 90 und 95 Jahren. Quelle: zusammengesetzt aus [8]. (Verändert nach [5])**

ebenso zwangsläufig bald zum Tod führen. Obwohl diese Theorie diverse Ergänzungen und Präzisierungen erfahren hat, gilt sie noch immer als das dominante Paradigma für die Evolution des Alterns [16].

Keine Anzeichen für eine maximal gefüllte Sanduhr

So verankert die Vorstellung einer festgelegten maximalen „Laufzeit“ der Lebenssanduhr auch ist, empirisch deutet nichts darauf hin, dass der anhaltende Anstieg der durchschnittlichen Lebenserwartung abflacht. Erstens konnten ausgerufene Obergrenzen der Lebenserwartung wiederholt widerlegt werden (■ **Tabelle 1**). Zweitens legen auch die Kurven einzelner Länder (■ **Abb. 2**) kein Zuschreiten auf einen fixen Maximalwert der Lebenserwartung nahe. Und drittens: Wenn sich die Lebenserwartung tatsächlich einem unausweichlichen, biologisch unüberwindlichen Maximum näherte, sollte sich auch der Anstieg der Lebenserwartung der Spitzenreiter verlangsamen. Dies ist jedoch nicht der Fall [2, 5].

Die neuen Methusalems

Hinter der durchschnittlichen Lebenserwartung für eine bestimmte Gesellschaft zu einem gegebenen Zeitpunkt steht ein differenziertes Mortalitätsmuster. Über weite Strecken der Geschichte der Menschheit schwankte die Lebenserwartung zwischen

20 und 30 Jahren. Die Kindersterblichkeit war hoch, Menschen fielen Infektionskrankheiten und der Härte der Lebensbedingungen zum Opfer. Sogar in Westeuropa wurde erst nach 1800 eine Lebenserwartung von 40 und erst nach 1900 eine von 50 Jahren erreicht [1]. Im vergangenen Jahrhundert hat die Lebenserwartung dann eine drastische Steigerung um mehr als 30 Jahre erfahren. Heute werden japanische Frauen durchschnittlich über 85 und deutsche Frauen immerhin 81 Jahre alt [17]. Dabei beruht der gegenwärtige weitere Anstieg der Lebenserwartung auf einer andauernden Verminderung der Sterblichkeit vor allem unter den Höchstaltem [1, 5, 18].

Die Verringerung der Alterssterblichkeit seit 1950

Eine dramatische Verringerung der Sterblichkeit von Menschen hohen Alters ist erst seit Mitte des 20. Jahrhunderts zu beobachten [1, 3, 4, 5, 19]. ■ **Abbildung 3** zeigt die Fortschritte, die in England und Wales bei der Absenkung der Mortalität bei 85, 90 und 95 Jahre alten Frauen zu verzeichnen waren. Die zackigen Kurven sind auf die geringen Populationsgrößen sowie auf die Einflüsse von Epidemien oder andere unregelmäßige Faktoren zurückzuführen. Um das Jahr 1950 herum zeigt sich ein deutlicher Wandel im Kurvenverlauf: Während vor 1950 nur kleine Verringerungen in der Alterssterblichkeit auszumachen sind, fal-

len die Fortschritte nach 1950 und vor allem nach 1970 beeindruckend aus. Auch Daten aus Schweden, Island, Japan und den Vereinigten Staaten belegen ein deutliches Sinken der Alterssterblichkeit seit Mitte des vergangenen Jahrhunderts [20]. Zwar begünstigten auch der Anstieg der Geburtenrate vor 100 Jahren, der drastische Rückgang der Säuglings- und Kindersterblichkeit sowie die substanzielle Verringerung der Mortalität im Kindes- und Erwachsenenalter die heute zu beobachtende Zunahme an Hundertjährigen. Doch demografische Analysen zeigen deutlich, dass der bei weitem wichtigste Faktor für die Zunahme der Hochbetagten der Rückgang der Mortalität im hohen Alter jenseits des 80. Geburtstages ist. Dieser Faktor ist etwa 2- bis 3-mal wichtiger als alle anderen Faktoren zusammen [1].

Das Plateau: die weitere Verlangsamung der Alterssterblichkeit

Der Anstieg der Sterberaten verlangsamt sich beim Menschen ab dem Alter von 80 Jahren. Analysen von Daten sehr großer Kohorten zeigten, dass die Sterberaten in sehr hohem Alter ein Plateau erreichen und jenseits eines Alters von 110 Jahren sogar abnehmen können [21]. Dies trifft nicht nur für Menschen zu. Der Rückgang der Mortalität im hohen Alter konnte auch bei einer Reihe von Modellorganismen beobachtet werden: Ob bei der Bierhefe, beim

Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* oder bei verschiedenen Fruchtfliegen – bei allen verlangsamte sich die Zunahme der altersspezifischen Mortalität und konnte im sehr hohen Alter sogar abnehmen [20]. Wie beim Menschen traten diese Phänomene auch bei den Würmern und Insekten weit jenseits des Fortpflanzungsalters auf.

Macht extremes postreproduktives Überleben Sinn?

Eine in hohem Maß verlängerte Phase postreproduktiven Überlebens ist außerordentlich erstaunlich, und noch ist nicht klar, wie sie mit der biologischen Theorie des Alterns in Einklang gebracht werden kann, die von einer fortschreitend ansteigenden Mortalität nach Beendigung der Reproduktionsphase ausgeht [12]. Für sozial lebende Arten muss die strenge, klassische evolutionstheoretische Betrachtung des Alterns offensichtlich überdacht werden. Denn neben der reinen Reproduktionsleistung müssen auch generationenübergreifende Ressourcentransfers berücksichtigt werden [22]. Unter diese fallen beispielsweise die Betreuungsleistungen von Eltern oder Großeltern [23]. Menschen investieren in hohem Maß in die Qualität ihrer geborenen Nachkommenschaft, sodass wie bei anderen sozialen Spezies das effektive Ende der Reproduktionsphase weit jenseits der Fertilitätsphase liegen kann [24]. So wird das Überleben postreproduktiver Individuen, die zum Überleben der Nachfolgenerationen beitragen, erklärlich. Doch ist dies bei 80-, 90- oder gar über 100-Jährigen noch der Fall, also bei Lebensaltern, die zudem im Lauf der menschlichen Evolution sehr selten oder nie erreicht wurden? Warum sich die Biologie der ebenso offensichtlichen wie erstaunlichen Verringerung der Alterssterblichkeit nicht in den Weg stellt, bleibt ein nicht bis ins Letzte geklärtes Geheimnis [20].

Das Phänomen der Plastizität des Alterns

Und doch zeigt sich das Altern plastischer, als es die allgemeinen Vorstellungen und die biologische Theorie des Alterns vermuten lassen: Erstens verlangsamt sich der Alterungsprozess im Alter, zweitens kann in sehr hohem Alter die Mortalität stagnieren oder sogar sinken. Welche biodemografischen Konzepte bieten sich für die Er-

klärung der erstaunlichen Verringerung der Alterssterblichkeit an?

Eine Erklärung für die Plastizität des Alterns liefert die Heterogenität. Sogar in genetisch identischen Populationen zeigen sich zwischen den Individuen phänotypische Unterschiede. Schwächere Individuen haben eine geringere, widerstandsfähigere Individuen eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit. Das kann zu einer qualitativ veränderten Zusammensetzung der überlebenden, alternden Populationen und zu einer Abnahme der altersspezifischen Sterberaten führen [25, 26, 27, 28].

Doch auch die auf ein Individuum einwirkenden Bedingungen können Einfluss auf seine Langlebigkeit nehmen. Umweltbedingungen und Versorgungslagen sind unsicher und Schwankungen unterworfen. Einerseits haben sich zur Überdauerung widriger Jahreszeiten oder Umweltbedingungen bei vielen Arten Ruheperioden entwickelt, in denen der Stoffwechsel bei sparsamstem Energieverbrauch weiterläuft. Andererseits können Ernährungsdefizite oder Stress (z. B. Hitzeinwirkung) zu einem früheren Zeitpunkt im Leben neben einer erhöhten Stressresistenz auch Langlebigkeit und verschobene Fertilitätsphasen induzieren [29, 30, 31].

Enthaltbarkeit und Wohlstand für ein langes Leben

„Hungern verlängert das Leben“ – diese Formel klingt gar zu einfach. Doch tatsächlich haben Versuche mit einer Vielzahl von Modellorganismen, von der Hefe bis zum Säuger, zeigen können, dass eine Verringerung der Kalorienzufuhr lebensverlängernd wirkt [31]. Untersuchungen bei einfachen Organismen haben in den vergangenen Jahren auch unser Wissen darüber erweitert, wie Kalorienrestriktionen zu einer verlängerten Lebenserwartung führen können, welche Stoffwechselwege und molekulare Regulationsmechanismen daran beteiligt sind (z. B. [32, 33]) oder wie diese beeinflusst werden könnten [34]. Offensichtlich gibt es ein in der Evolution konserviertes Umschalten auf einen „Langsamer-Altern-Modus“ in Zeiten des Mangels. Die Anstrengungen sind groß, die molekularen Details der zugrunde liegenden Mechanismen aufzudecken. Doch ob die Dinge beim Menschen so einfach wie bei Modellorganismen liegen, ist noch nicht geklärt.

Ganz abgesehen von den Folgen möglicher Mangelerscheinungen für die Gesundheit, unterscheidet sich die Physiologie des Menschen von denen der Hefen, der Fadenwürmer oder der Fruchtfliegen.

Und doch bringen uns die Versuche an Modellorganismen im Hinblick auf das Verständnis des biologischen Alterungsprozesses weiter. Oft verdeutlichen schon diese, dass mit vorschnellen Schlüssen kein guter Rat erteilt ist. Auch wenn, wie es so einfach heißt, Hungern tatsächlich das Leben verlängern könnte, wäre aber vielleicht gar keine lebenslange Askese erforderlich. Das legen zumindest Ergebnisse einer Studie mit *Drosophila* nahe: Bei Fliegen, die ihr ganzes Leben strenge Diät einhalten mussten, denen dann jedoch plötzlich unbegrenzte Kalorienzufuhr gewährt wurde, fiel die Lebenserwartung auf das Niveau der schon immer reichlich gefütterten Fliegen zurück. Wenn andererseits die ihr Leben lang gut versorgten Fliegen auf Diät gesetzt wurden, stieg ihre Lebenserwartung nach nur 48 Stunden auf das Niveau der Fliegen, die bis dahin unter extremer Kalorienreduktion hatten leben müssen [35]. Diese Ergebnisse unterstützen die vielfach gewonnene Erkenntnis, dass altersspezifische Sterberaten stark von gegenwärtigen Bedingungen und Verhaltensweisen, d. h. mehr als von denen früherer Lebensphasen, abhängen [3,20]. Mortalität zeigt sich somit, auch und gerade im hohen Alter, plastisch.

Dass dies auch für den Menschen gilt, zeigt sich in der jüngeren deutschen Geschichte. Sowohl in der ehemaligen DDR als auch in der Bundesrepublik vor 1990 war der für die Industrienationen typische kontinuierliche Abfall der Alterssterblichkeit zu beobachten – mit einer durchweg höheren Sterblichkeit in Ostdeutschland. Im Anschluss an die Wiedervereinigung (1989–1990) sank die Altersmortalität in Ostdeutschland jedoch auf das westdeutsche Niveau (■ **Abb. 4**) [18, 36], wofür vor allem die verbesserte medizinische Versorgung verantwortlich gemacht wurde.

Die oben dargestellten Forschungsergebnisse zeigen also, dass es nie zu spät ist, an seinem langen Leben zu arbeiten [37].

Genetische Stellschrauben

Die Forschung an Modellorganismen wie *C. elegans* und *Drosophila* verdeutlicht,

dass sogar einzelne Gene die Lebensspanne beeinflussen können. 1993 zeigten erste Ergebnisse, dass Mutationen, die die Aktivität des Gens *daf-2* reduzieren und damit unter anderem den Stoffwechsel verlangsamen, die Lebenserwartung des Fadenwurms verdoppelten [38]. Seitdem sind bei Modellorganismen eine Vielzahl anderer Gene identifiziert worden, die Einfluss auf die Langlebigkeit nehmen und, was in direkter Verbindung dazu steht, die Stressresistenz erhöhen [39]. Geben diese Befunde gar einen Hinweis auf einen zentralen Alterungsprozess? Bekannt ist, dass viele der identifizierten Gene für die Regulation des Energiestoffwechsels oder die Reaktion auf oxidativen Stress von Bedeutung sind. Letzterer entsteht, wenn als Nebenprodukt des Stoffwechsels mehr freie Radikale gebildet werden als die antioxidativen Schutzsysteme der Zellen beseitigen können. Es zeigen sich somit interessante Verbindungen zwischen den genetischen und umweltbedingten Determinanten der Langlebigkeit.

Und doch scheint der Alterungsprozess komplexer und weniger in Komponenten zerlegbar, da viele Gene die Langlebigkeit beeinflussen können [40]. Beim Menschen hat sich zudem gezeigt, dass von einer eindeutig angeborenen Bestimmung, ein hohes Alter zu erreichen, nicht die Rede sein kann. Zwillingsstudien verdeutlichen, dass nur 25% der Variationen in der Langlebigkeit genetischen Unterschieden zugeschrieben werden können [41]. Wir stehen somit noch am Beginn des Verständnisses der Alterungsprozesse, sowohl der des Wurms als auch der des Menschen. Eines wird aber deutlich: Es gibt grundsätzlich Mittel und Wege, um den Alterungsprozess zu verzögern.

Herausforderungen

Prognosen

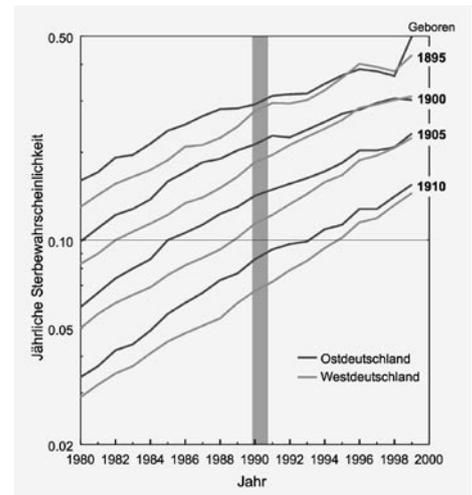
Die zukünftige Entwicklung der menschlichen Lebenserwartung ist ungewiss. Waren die vorherrschenden Gründe für ihren Anstieg in den vergangenen 160 Jahren auch Änderungen unterworfen und komplex, so war doch das Resultat eine stabile, lineare Zunahme um 2,5 Jahre pro Jahrzehnt (Abb. 1). Nichts deutet darauf hin, dass sich dieser Trend in den kommenden Jahrzehnten ändern wird. Folglich wird das Land mit der weltweit höchsten Lebenserwartung in

60 Jahren die Schwelle von 100 Jahren überschreiten [2]. Dies bedeutet aber keineswegs, dass wir uns auf die Unsterblichkeit zu bewegen. Doch werden Hundertjährige zukünftig alltäglich werden – und dies schon zu Lebzeiten der heute Geborenen.

Der hartnäckige Glaube daran, dass eine Obergrenze der Lebenserwartung in Sichtweite ist, hat schwerwiegende Konsequenzen. Er beeinflusst öffentliche und private Entscheidungsprozesse. Prognosen der Lebenserwartung gehen in Berechnungen des Renten- und Gesundheitssystems ein. Erhöhungen der durchschnittlichen Lebenserwartung bedeuten eine deutliche Zunahme an Hochbetagten, deren Versorgung, Betreuung und Pflege die Gesellschaft vor große Herausforderungen stellen wird. Vorsichtige Prognosen erlauben daher Politikern, zwingend notwendige, schmerzhaft Reformen der Sozialsysteme aufzuschieben.

Prognosen für einzelne Länder lassen sich beispielsweise mithilfe der Gap-Methode ermitteln, die die Abstände zwischen der Spitzenreiterlinie der Lebenserwartung und den jeweiligen nationalen Werten (Abb. 2) berücksichtigt. Danach wäre in Deutschland für das Jahr 2050 mit einer Lebenserwartung von etwa 94 ($\pm 3,8$) Jahren zu rechnen [42]. Dieser Wert liegt wesentlich höher als der des Statistischen Bundesamtes mit 86,6 oder der von Eurostat mit 84 Jahren [43, 44]. Die verschiedenen Prognosen der Lebenserwartung für das Jahr 2050 unterscheiden sich um bis zu 10 Jahre. Dies birgt die Gefahr, unvorbereitet und konzeptlos einer neuen gesellschaftlichen Situation gegenüberzustehen.

Abb. 4 ► Sterberaten in Ost- und Westdeutschland für um 1900 geborene Kohorten. Grauer, vertikaler Balken: Zeitraum vom Fall der Mauer am 9.11.1989 bis zur Wiedervereinigung am 3.10.1990. Quelle: Human Mortality Database. (Adaptiert nach [18])



Das Alter und seine Krankheiten

Infektionskrankheiten waren bis zur ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts die großen Geißeln der Menschheit, bis Schutzimpfungen und Antibiotika in den Industrienationen viele der lebensbedrohlichen Krankheiten beherrschbar machten, die Säuglings- und Kindersterblichkeit senkten und die verheerenden Auswirkungen großer Epidemien weitgehend in Grenzen hielten. Das Aufkommen von AIDS und einzelne Grippeepidemien müssen hier als Ausnahmen genannt werden. So erklärt sich auch der Anstieg der durchschnittlichen Lebenserwartung bis 1950 zu einem beträchtlichen Anteil aus der Zurückdrängung der Infektionskrankheiten aufgrund der großen medizinischen Fortschritte.

Heute sind in Deutschland hingegen Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit 46,8% die häufigste und Krebs mit 25% die zweithäufigste Todesursache [45]. Kann das ursächliche Verständnis des biologischen Alterungsprozesses auch das Verständnis der Mechanismen unterstützen, die diesen Alterskrankheiten zugrunde liegen? Und wenn Mittel zur Verzögerung der basalen Alterungsprozesse gefunden würden, wäre dann automatisch etwas zur Bekämpfung der Krankheiten geleistet, die wie Arteriosklerose und Krebs im Alter dramatisch zunehmen?

Noch sind die Erkenntnisse über die Gründe für den rapiden Anstieg dieser Krankheiten im Alter lückenhaft. Aber es zeigt sich bereits, dass der Alterungsprozess selbst und eine Reihe von Alterskrank-

heiten ursächliche Mechanismen teilen. Beispielsweise wird über die Rolle des oxidativen Stresses, der bei Modellorganismen als führende proximate Ursache des Alterungsprozesses gilt [46], für die Pathogenese kardiovaskulärer oder neurodegenerativer Erkrankungen diskutiert [47]. Auch gibt es vermehrt Hinweise darauf, dass für den Alterungsprozess kennzeichnende molekulare und physiologische Prozesse die beim Menschen im Alter häufigen epithelialen Krebskrankungen fördern [48].

Ausblick: Medizin für ein lebenswertes Altern

Es werden vor allem Fortschritte in der effektiven Prävention, Diagnose und Therapie der tödlichen Alterskrankheiten sein, die die Lebenserwartung auch in den kommenden Jahrzehnten weiter steigen lassen [49]. Anlass zur Hoffnung geben etwa Erkenntnisse, die aus dem zunehmend holistischen Verständnis der genetischen Steuerung, der Interaktion der Proteine und anderer Phänomene des Stoffwechsels resultieren. Die Molekular- und Systembiologie ermöglicht es, die Ursachen der Entstehung und des Vorschreitens von Krankheiten zu verstehen. Damit ebnen sie den Weg für zielgerichtete und individualisierte Diagnose- und Therapieverfahren. Ein anderes großes Forschungs- und Entwicklungsgebiet, das Fortschritte in der Eindämmung und Bekämpfung von Alterskrankheiten verspricht, ist die regenerative Medizin. Viele Alterskrankheiten gehen mit der Zerstörung und dem Funktionsverlust bestimmter Zell- und Gewebetypen einher. Ersatzgewebe oder Erneuerungsmöglichkeiten für diese degenerierten Zellen und Gewebe zu finden, ist das große Ziel der Stammzellforschung. Zudem nähren die Fortschritte im Verständnis der zentralen und evolutionär konservierten Alterungsprozesse sowie ihrer genetischen und umweltbedingten Determinanten die Hoffnung, dass, darauf aufbauend, Therapien entwickelt werden können, die eine Verlangsamung des Alterungsprozesses und ein längeres Leben unterstützen [50].

Wir werden immer älter, und die Zahl an Hochbetagten wächst. Das ist eine enorme zivilisatorische Leistung, die sich in hohem Maß auf die medizinischen Fortschritte in der Diagnose und Therapie tödlicher Alterskrankheiten stützt. Es wird jedoch so-

wohl aus humanitären als auch aus ökonomischen Gründen zwingend notwendig sein, darüber hinaus die Forschung für ein gesundes Altern zu stärken. In diesem Zusammenhang ist einer Reihe von Altersleiden, die zwar nicht unmittelbar zum Tod führen, die aber die Lebensqualität alter Menschen erheblich einschränken, besondere Beachtung zu schenken: Als Beispiele mögen so unterschiedliche Leiden wie Alzheimer, Arthritis, aber auch Depression und soziale Isolation genannt sein.

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. J. W. Vaupel

Max-Planck-Institut für demografische Forschung,
Konrad-Zuse-Straße 1, 18057 Rostock
E-Mail: jww@demogr.mpg.de

Literatur

1. Vaupel JW, Jeune B (1995) The emergence and proliferation of centenarians. In: Jeune B, Vaupel JW (eds) *Exceptional longevity*. Odense Univ Press, Odense, pp 109–116
2. Oeppen J, Vaupel JW (2002) Broken limits to life expectancy. *Science* 296:1029–1031
3. Kannisto V (1994) Development of the oldest-old mortality, 1950–1990. Odense Univ Press, Odense
4. Kannisto V, Lauritsen J, Thatcher AR, Vaupel JW (1994) Reductions in mortality at advanced ages: several decades of evidence from 27 countries. *Popul Dev Rev* 20(4):793–830
5. Vaupel JW (1997) The remarkable improvements in survival at old ages. *Phil Trans R Soc Lond B* 352:1799–1804
6. Riley J (2001) *Rising life expectancy: a global history*. Cambridge Univ Press, Cambridge
7. Jeune B (1995) In search for the first centenarians. In: Jeune B, Vaupel JW (eds) *Exceptional longevity*. Odense Univ Press, Odense, pp 11–24
8. Kannisto-Thatcher-Database on old age mortality, <http://www.demogr.mpg.de/databases/ktadb/>
9. Fries JF (1980) Aging, natural death, and the compression of morbidity. *N Engl J Med* 303:130–135
10. Olshansky SJ, Carnes BA, Cassel C (1990) In search of Methulaseh: estimating the upper limits of human longevity. *Science* 250:634–640
11. Aristotle (350 BC) On youth and old age, on life and death, on breathing. Translation by Ross GRT: http://classics.mit.edu/Aristotle/youth_old.html
12. Hamilton W (1966) The moulding of senescence by natural selection. *J Theor Biol* 12:12–45
13. Finch CE (1990) Longevity, senescence, and the genome. Univ of Chicago Press, Chicago
14. Medawar PB (1952) Uniqueness of the individual. An unsolved problem of biology. Lewis HK, London, pp 44–70
15. Williams GC (1957) Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. *Evolution* 11:398–411
16. Rose MR (1991) *Evolutionary biology of aging*. Oxford Univ Press, New York
17. Population Reference Bureau (2004) World population data sheet, <http://www.prb.org>
18. Scholz R, Maier H (2003) <http://www.demogr.mpg.de/papers/working/wp-2003-031.pdf>
19. Wilmoth JR (1997) In search of limits. In: Wachter KW, Finch CE (eds) *Between Zeus and the Salmon: the biodemography of longevity*. Natl Acad Press, Washington DC, pp 38–64
20. Vaupel JW, Carey JR, Christensen K et al. (1998) Biodemographic trajectories of longevity. *Science* 280:855–860

21. Thatcher AR, Kannisto V, Vaupel JW (1998) *The trajectory of mortality from age 80 to 120*. Odense Univ Press, Odense
22. Lee R (2003) Rethinking the evolutionary theory of aging: transfers, not births, shape senescence in social species. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:9637–9642
23. Hawkes K, O'Connell JF, Blurton Jones NG et al. (1998) Grandmothering, menopause, and the evolution of human life histories. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:1336–1339
24. Carey JR, Gruenfelder C (1997) Population biology of the elderly. In: Wachter KW, Finch CE (eds) *Between Zeus and the salmon: the biodemography of longevity*. Natl Acad Press, Washington DC, pp 127–160
25. Vaupel JW, Manton KG, Stallard E (1979) The impact of heterogeneity in individual frailty on the dynamics of mortality. *Demography* 16:439–454
26. Curtsinger JW, Fukui HH, Townsend DR, Vaupel JW (1992) Demography of genotypes: failure of the limited life-span paradigm in *Drosophila melanogaster*. *Science* 258:461–463
27. Vaupel JW, Carey JR (1993) Compositional interpretations of medfly mortality. *Science* 260:1666–1667
28. Yashin AI, Vaupel JW, Iachine IA (1994) A duality in aging: the equivalence of mortality models based on radically different concepts. *Mech Ageing Dev* 74:1–14
29. Lithgow GJ, White TM, Melov S, Johnson TE (1995) Thermotolerance and extended life-span conferred by single-gene mutations and induced by thermal stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:7540–7544
30. Murakami S, Johnson TE (1996) A genetic pathway conferring life extension and resistance to UV stress in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics* 143:1207–1218
31. Masoro EJ (2000) Caloric restriction and aging: an update. *Exp Gerontol* 35:299–305
32. Tissenbaum HA, Guarente L (2001) Increased dosage of a sir-2 gene extends lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 410:227–230
33. Anderson RM, Bitterman KJ, Wood JG et al. (2003) Nicotinamide and PNC1 govern lifespan extension by calorie restriction in *Saccharomyces cerevisiae*. *Nature* 423:181–185
34. Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY et al. (2003) Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature* 425:191–196
35. Mair W, Goymer P, Pletcher SD, Partridge L (2003) Demography of dietary restriction and death in *Drosophila*. *Science* 301:1731–1733
36. Gjonca A, Brockmann H, Maier H (2000) *Demogr Res* 3:1. <http://www.demographic-research.org>
37. Vaupel JW, Carey JR, Christensen K (2003) It's never too late. *Science* 301:1679–1681
38. Kenyon C, Chang J, Gensch E et al. (1993) *A. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature* 366:461–464
39. Guarente L, Kenyon C (2000) Genetic pathways that regulate ageing in model organisms. *Nature* 408:255–262
40. Lee SS, Lee RY, Fraser AG et al. (2003) A systematic RNAi screen identifies a critical role for mitochondria in *C. elegans* longevity. *Nature Genet* 33:40–48
41. Finch CE, Tanzi RE (1997) Genetics of aging. *Science* 278:407–411
42. Schnabel S, Vaupel JW, unveröffentlichte Daten
43. Statistisches Bundesamt (2003) *Bevölkerung Deutschlands bis 2050 – Ergebnisse der 10. koordinierten Bevölkerungsvoraberechnung*. Eigenverlag, Wiesbaden
44. Eurostat Database New Cronos (2001) Theme 3: Population and social conditions
45. Statistisches Bundesamt (2004) *Deutschland 2004*. Eigenverlag, Wiesbaden
46. Hekimi S, Guarente L (2003) Genetics and the specificity of the aging process. *Science* 299:1351–1354
47. Finkel T, Holbrook NJ (2000) Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 408:239–247
48. DePinho RA (2000) The age of cancer. *Nature* 408:248–254
49. Barbi E, Vaupel JW (2005) Comment on „Inflammatory exposure and historical change in human life-spans“, submitted
50. Nemoto S, Finkel T (2004) Ageing and the mystery at Arles. *Nature* 429:149–152