

Physiologische Veränderungen im Alter – was Anästhesistinnen und Anästhesisten wissen sollten

Physiological alterations in advanced age – what anaesthesiologists should know

W. Zink¹

► **Zitierweise:** Zink W: Physiologische Veränderungen im Alter – was Anästhesistinnen und Anästhesisten wissen sollten. Anästh Intensivmed 2025;66:20–31. DOI: 10.19224/ai2025.020

Zusammenfassung

Infolge der demographischen Entwicklung wird der Anteil alter und ältester Menschen, die sich einem operativen Eingriff unterziehen müssen, noch weiter ansteigen. Dies hat unmittelbare Konsequenzen für die perioperative anästhesiologische Betreuung dieser Patientinnen und Patienten. Reduzierte Organfunktionen, eine verminderte Leistungsfähigkeit sowie eine Polymedikation werden gerade bei geriatrischen Patientinnen und Patienten immer häufiger. Zeitgleich nehmen Interventionen und Operationen in der konkreten Durchführbarkeit aufgrund des medizinischen Fortschritts auch für diese Altersgruppe zu. Aus anästhesiologischer Sicht ist es daher zwingend erforderlich, sich intensiv mit der Gruppe der geriatrischen Patientinnen und Patienten auseinanderzusetzen und spezifische perioperative Behandlungskonzepte zu entwickeln. Profunde und umfassende Kenntnisse (patho-)physiologischer Veränderungen des alternden Organismus bilden dabei die Grundlage. Vor diesem Hintergrund soll die vorliegende Arbeit eine Übersicht geben über organspezifische Altersveränderungen mit anästhesiologischer Relevanz.

Summary

Due to current demographic changes, the number of geriatric patients undergoing surgical procedures is constantly increasing. This development directly affects clinical practice of anesthesiologists, as perioperative care of these patients, characterised by impaired organ

function, decreased exercise capacity as well as polypharmacy, becomes more and more routine work. Furthermore, due to increasing experience and multi-professional approaches, surgical procedures in elderly become more and more extensive, with good clinical results. Therefore, it is mandatory for all anesthesiologists to have a profound comprehension of age-related (patho-)physiological changes and accordingly create treatment concepts specifically adapted to geriatric patients. In this context, it is the aim of this review to provide an overview of the alterations of the ageing organism, with a special focus to be set on perioperative anaesthetic care.

Einleitung

Innerhalb Europas wird seit Ende des 19. Jahrhunderts eine **kontinuierlich steigende Lebenserwartung** beobachtet. Während im Jahr 1871 die Lebenserwartung eines Neugeborenen bei nur etwa 35 Jahren lag, steigt diese aktuellen Schätzungen folgend bis im Jahr 2060 bei Männern auf durchschnittlich 84 Jahre und bei Frauen sogar auf 89 Jahre an. Derzeit liegt der Anteil von über 60-Jährigen innerhalb der europäischen Gesamtbevölkerung bei ca. 30 % und der von über 80-Jährigen bei ca. 7 %. Man geht davon aus, dass sich diese Werte bis zum Jahr 2050 auf 37 % bzw. 11 % erhöhen [1]. Die Gründe für das steigende Lebensalter sind vielfältig. Zum einen ist der **medizinische Fortschritt** – sowohl im Bereich der „Hightech“-Medizin als

Zertifizierte Fortbildung

CME online

BDA- und DGAI-Mitglieder müssen sich mit ihren Zugangsdaten aus dem geschlossenen Bereich der BDA- und DGAI-Webseite unter der Domain www.cme-anesthesiologie.de anmelden, um auf das Kursangebot zugreifen zu können.

¹ Klinik für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Notfallmedizin, Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein gGmbH, Ludwigshafen (Chefarzt: Prof. Dr. W. Zink)

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Schlüsselwörter

Altern – Altersbedingte Organdysfunktion – Eingeschränkte Leistungsfähigkeit – Perioperative anästhesiologische Versorgung

Keywords

Ageing – Age-related Organ Dysfunction – Decreased Exercise Capacity – Perioperative Anaesthetic Care

auch im Bereich der Prävention – als wichtiger Faktor zu nennen. Zum anderen spielen die rasche Verfügbarkeit von medizinischer Versorgung sowie die hohe Qualität der medizinischen Ausbildung eine gewichtige Rolle. Zu alledem tragen grundlegend verbesserte hygienische Verhältnisse sowie verbesserte Rahmenbedingungen im beruflichen Umfeld mit immer weniger körperlich belastender Arbeit dazu bei, dass die Lebenserwartung weiter ansteigt.

Die beschriebenen demographischen Entwicklungen haben konkrete Konsequenzen für klinisch tätige Anästhesistinnen und Anästhesisten, zumal sich die perioperative Betreuung alter und ältester Menschen, die meist reduzierte Organfunktionen, eine verminderte Leistungsfähigkeit sowie eine Polymedikation aufweisen, zunehmend weg vom Ausnahme- und hin zum Routinefall entwickelt. Zu alledem werden bei geriatrischen Patientinnen und Patienten mittlerweile operative Eingriffe und Interventionen vorgenommen, die noch vor wenigen Jahren als zu belastend und damit als nicht durchführbar galten. Aus anästhesiologischer Sicht ist es daher zwingend erforderlich, sich intensiv mit dieser Patientengruppe auseinanderzusetzen und spezifische perioperative Behandlungskonzepte zu entwickeln. Profunde und umfassende Kenntnisse (patho-)physiologischer Veränderungen des alternden Organismus bilden dabei die Grundlage. In diesem Kontext soll die vorliegende Arbeit eine Übersicht geben über organspezifische Altersveränderungen mit besonderer anästhesiologischer Relevanz. Dabei ist stets zu beachten, dass das Altern *per se* keinen krankhaften Zustand darstellt, sondern es sich vielmehr um einen physiologischen Prozess handelt, der sämtliche Organsysteme betrifft. Ein Grundproblem bei der Beschreibung derartiger physiologischer Alterungsprozesse besteht in der Abgrenzung zu pathologischen Zuständen („Alterskrankheiten“), die sich aus eben diesen vorbestehenden Altersveränderungen entwickeln können. Man spricht in diesem Zusammenhang oftmals auch von der so genannten „klinischen Schwelle“, bei deren Überschreiten ein

zuvor inapparent verlaufender Alterungsprozess symptomatisch und damit zu einer Krankheitsdiagnose wird [2,3].

Altern per se ist kein krankhafter Zustand, sondern vielmehr ein physiologischer Prozess, der sämtliche Organsysteme betrifft.

Allgemeine Aspekte und Definitionen

Klinisch-funktionelle Altersdefinitionen

Eine Altersdefinition auf Grundlage des **chronologischen Lebensalters**, wie z. B. von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) vorgestellt, mag für epidemiologische Fragestellungen ausreichen, erscheint aus klinisch-anästhesiologischer Sicht jedoch nur wenig hilfreich. So zeigt die tägliche Praxis, dass körperlich gut belastbare, „fitte“ 80-Jährige ohne relevante Begleiterkrankungen oftmals auch risikoreiche Prozeduren mit besserer Prognose durchlaufen als signifikant jüngere Patientinnen und Patienten mit mehrfachen Vorerkrankungen und funktioneller Einschränkung. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wird im klinischen Kontext anstelle des chronologischen Alters oftmals das **biologische bzw. „klinische“ Alter** verwendet (Tab. 1), das die individuellen Funktionseinschränkungen physiologischer Systeme bzw.

Tabelle 1

Altersdefinitionen.

| | |
|-------------------------------|---|
| chronologisches Alter: | biometrische Messgröße, welche die seit dem Zeitpunkt der Geburt abgelaufene Zeitspanne der Existenz eines Menschen angibt |
| biologisches Alter: | physiologische Funktions einschränkung von Organen („physiologisches Altern“) + Begleiterkrankungen + externe Einflüsse (z. B. Dauermedikation) |
| Frailty-Konzept: | reduzierte funktionelle Reservekapazität des Organismus; messbar |

zusätzlich noch das Vorhandensein von Begleiterkrankungen und externe Einflüsse (z. B. Dauermedikation) berücksichtigt [4]. Eine zusätzliche Möglichkeit der klinisch-funktionellen Altersdefinition stellt das so genannte Konzept der **frailty** („Gebrechlichkeit“) dar. Dieses Konzept beruht auf der Tatsache, dass sich altersphysiologische Veränderungen durch eine verminderte Organreserve besonders bei Belastungen (z. B. Krankheitsprozesse, Operationen) bemerkbar machen; es gestattet fragebogenbasiert sogar eine Quantifizierung des (individuellen) Ausmaßes der Gebrechlichkeit [4–6].

„Altersmessung“ mit Hilfe von Biomarkern

Schon seit Jahren wird versucht, den Prozess des Alterns mit Hilfe **spezifischer Biomarker** zu beschreiben und näher zu quantifizieren. Bislang identifizierte molekulare Biomarker des Alterungsprozesses sind in Tabelle 2 dargestellt [7,8]. Trotz intensiver Forschungsbemühungen ist es bislang jedoch noch nicht gelungen, einen Goldstandard zur Messung des biologischen Alters zu definieren.

Tabelle 2

„Altersmessung“ mit Hilfe von Biomarkern.

Molekulare Biomarker des Alterungsprozesses

- Telomerverkürzung
- Epigenetische Alterationen an Histon (z. B. H4K16-Acetylierung; K27-Methylierung), DNA (Methylierungsmuster) und nichtkodierenden RNA-Mustern (z. B. microRNA-Expressionsprofile)
- Verlust der Proteostase
- Dysregulierte Nährstoffsignale („nutrient sensing“, z. B. Insulin-like growth factor-1)
- Mitochondriale Dysfunktion
- Zelluläre Seneszenz und pro-inflammatorische Zytokine

Kardiovaskuläres System

Einführung

Altersbedingte Veränderungen des Herz-Kreislauf-Systems sind individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt; zu alledem

besteht eine enge Korrelation zwischen Lebensalter und Häufigkeit kardiovaskulärer Erkrankungen, die oftmals auf dem Boden von Altersveränderungen entstehen.

Gefäßsystem

Bedingt durch eine veränderte Zusammensetzung der extrazellulären endothelialen Matrix nimmt mit zunehmendem Lebensalter die Steifigkeit des (arteriellen) Gefäßsystems zu. Grundsätzlich wird die Dehnbarkeit von Bindegewebsstrukturen durch das Zusammenspiel von Kollagen- und Elastinfasern bestimmt, wobei beide Fasertypen durch eine sehr lange Lebensdauer, aber auch durch eine sehr langsame Regenerationsrate charakterisiert sind. Da dehbare Elastinfasern nur bis etwa zum 25. Lebensjahr neu synthetisiert werden, kommt es im Laufe des Lebens physiologischerweise zu einem Überwiegen der nur wenig dehbaren Kollagenfasern in der extrazellulären Matrix, was schließlich in einer reduzierten Compliance

von Arterien, Venen und myokardialen Strukturen resultiert [9]. Die vermehrten vorhandenen Kollagenfasern werden im Laufe der Zeit mehr und mehr durch freie Radikale geschädigt und reagieren vermehrt mit reduzierenden Zuckermolekülen. Dieser endogene, enzymunabhängige Vorgang (Glykation) führt zu einer zunehmenden Quervernetzung der Fasern, was zu einer weiteren Abnahme der Gefäßdehnbarkeit beiträgt. Glykierte Proteine (so genannte „advanced glycation end-products“, AGE) stehen darüber hinaus im Verdacht, ursächlich an der Atherogenese beteiligt zu sein und eine Proliferation glatter Muskelzellen der Gefäßwand zu induzieren. Diese wird im Senium noch durch eine verminderte endotheliale Stickstoffmonoxid-Produktion verstärkt, zumal endogen freigesetztes NO erwiesenermaßen die Schlüsselvorgänge der Atherogenese effektiv verlangsamen oder gar verhindern kann [10].

Hämodynamisch führen die strukturellen Veränderungen vor allem des arteriellen

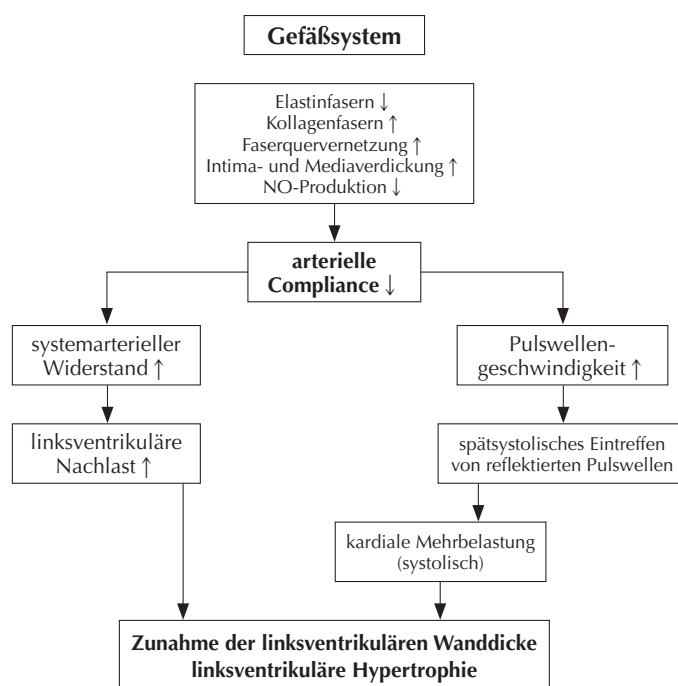
Gefäßbetts zu einem kontinuierlichen Anstieg des systolischen Blutdrucks, des systemvaskulären Widerstands sowie der Pulswellengeschwindigkeit [11]. Die reflektierten Pulswellen erreichen die thorakale Aorta nun also nicht mehr frühdiastolisch, sondern bereits in der späten Auswurffase, was eine signifikante Mehrbelastung für das alternde Herz darstellt (Abb. 1).

Veränderungen der extrazellulären Bindegewebsmatrix sowie eine zunehmende Verdickung von Intima und Media sind die Hauptursachen für eine Abnahme der Gefäßdehnbarkeit im Alter.

Herz

Grundsätzlich kann das menschliche Herz im Laufe des Lebens atrophieren, sich in Form und Größe nur unwesentlich verändern oder aber hypertrophieren. Während die Atrophie des Herzens nur sehr selten im Rahmen konsumierender Erkrankungen beobachtet wird, findet sich aufgrund der stetig ansteigenden linksventrikulären Nachlast eine moderate kardiale Hypertrophie nahezu regelhaft im höheren Lebensalter. Auch in Abwesenheit von relevanten Herz-Kreislauf-Erkrankungen steigt das spezifische Herzgewicht um etwa 1,0–1,5 g pro Jahr an, und es kommt gleichzeitig zu einer kontinuierlichen Zunahme der linksventrikulären Wanddicke. Dabei nimmt die absolute Zahl der hypertrophierten Herzmuskelzellen ab, während der Anteil kardialer Bindegewebsstrukturen ansteigt [12]. In Analogie zum Gefäßsystem unterliegen kardiale Bindegewebelemente ebenfalls den genannten Veränderungen, was zusammen mit der zunehmenden myokardialen Hypertrophie zu einer verminderten Compliance führt und sich primär als diastolische Funktionsstörung äußert. Gleichzeitig auftretende Störungen der intrazellulären Calciumhomöostase von Herzmuskelfasern erschweren dabei die **Ventrikelrelaxation** noch weiter, was in der Summe die frühdiastolische Füllungsphase um bis zu 50 % verkürzen

Abbildung 1



Schematische Darstellung der physiologischen Veränderungen des Gefäßsystems im Alter (nach [79]).

kann [13]. In der Folge steigen die **atrialen Füllungsdrücke** immer weiter an, und die aktive Ventrikelfüllung durch Vorhofkontraktion gewinnt zunehmend an Bedeutung. Durch die zunehmende Vorhofdilatation kann es schließlich zu einem Druckanstieg im Pulmonalkreislauf bzw. im gesamten venösen Schenkel des Körperkreislaufs kommen [14]. Strukturelle und funktionelle Veränderungen der Herzklappen können diese häodynamischen Veränderungen noch weiter verstärken.

Neben der **diastolischen Dysfunktion** kommt es im höheren Lebensalter oftmals aber auch zu einer Beeinträchtigung der **systolischen Ventrikelfunktion**. Um das Herzzeitvolumen bei starrem Gefäßsystem und erhöhter Nachlast aufrechtzuerhalten, verlängert sich die ventrikuläre Kontraktionsdauer auf Kosten der Füllungsphase, was in

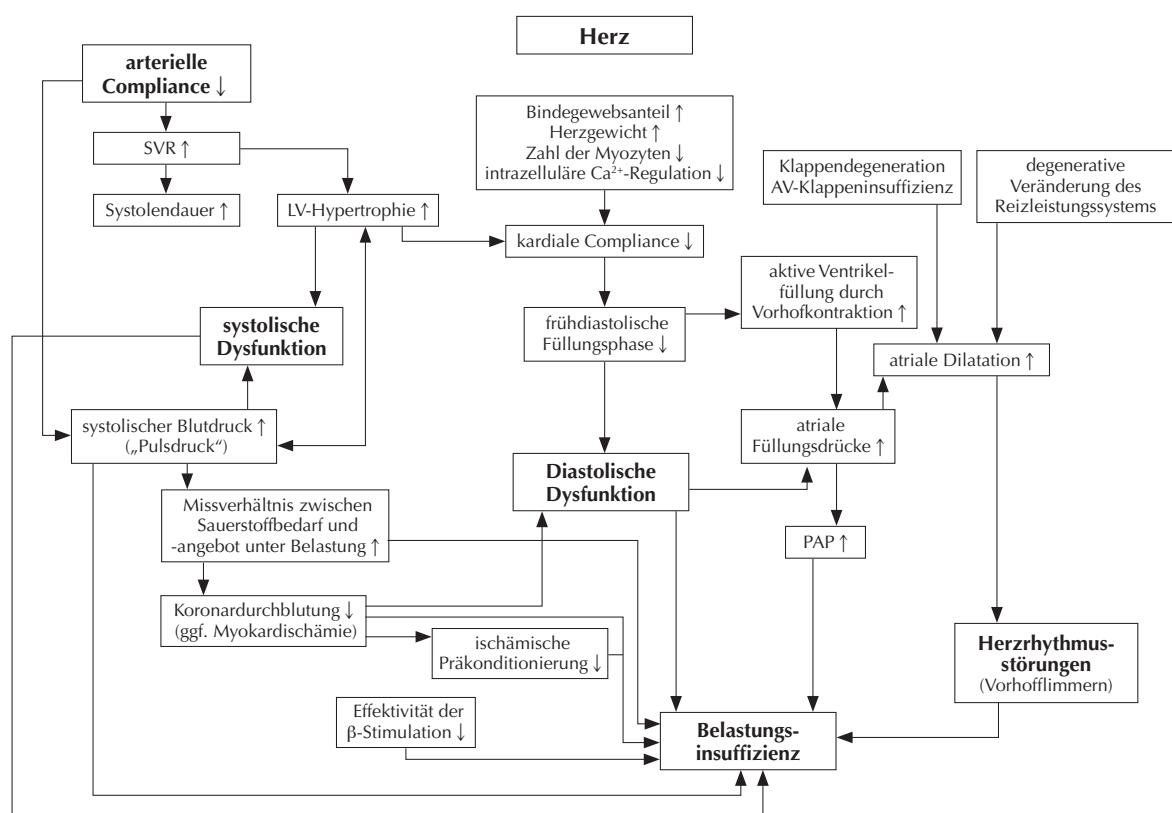
Ruhe häufig noch toleriert wird. Bei schwerer körperlicher Belastung bzw. bei einem plötzlichen Anstieg der linksventrikulären Nachlast kann es in dieser Situation zum **kardialen Pumpversagen** kommen [15].

Altersbedingte Veränderungen des Herzens und des Gefäßsystems sind nicht als eigenständige pathologische Prozesse zu verstehen, sondern vielmehr untrennbar miteinander verbunden. Ein starres Gefäßsystem hat zur Folge, dass ein hoher systolischer Druck aufgebracht werden muss, um das Schlagvolumen in die wenig dehbare Aorta auszuwerfen. Dies führt zur myokardialen Hypertrophie bzw. zur diastolischen Dysfunktion [16].

Da in dieser Situation die diastolischen Blutdruckwerte oftmals auf unverändert niedrigem Niveau bestehen bleiben („Pulse Pressure“-Hypertonie mit einer Differenz zwischen erhöhtem systolischen und normalem diastolischen Druck von über 80 mmHg), droht unter Belastung ein **Missverhältnis zwischen myokardialem Sauerstoffbedarf und -angebot**, zumal die Koronarperfusion nicht adäquat gesteigert werden kann [17]. Vor allem bei signifikanten Koronarstenosen, die im Alter mit höherer Prävalenz zu finden sind, kann dies zu rezidivierenden subendokardialen Ischämien mit konsekutiven Wandbewegungsstörungen führen, was den ganzen Prozess im Sinne eines Circulus vitiosus weiter verstärkt (Abb. 2).

Die beschriebenen kardialen Veränderungen im Alter begünstigen zu alledem auch das Auftreten von **Herzrhythmus-**

Abbildung 2



Schematische Darstellung der physiologischen Veränderungen des Herzens im Alter (nach [79]). **SVR:** systemvaskulärer Widerstand; **LV:** linker Ventrikel; **PAP:** pulmonalarterieller Druck.

störungen. So kann ein progredienter Rückgang von modifizierten Kardiomzyozyten im Bereich des Sinusknotens („Schrittmacherzellen“) sowie des Reizleitungssystems zu bradykarden Rhythmusstörungen und zum „Sick-Sinus-Syndrom“, aber auch zu ventrikulären Extrasystolen und höhergradigen AV-Blockierungen führen. Zudem trägt die zunehmende (links-)atriale Dilatation zur Entstehung von Vorhofflimmern bei, was die häodynamische Situation aufgrund der konsekutiv eingeschränkten Ventrikelfüllung weiter beeinträchtigen kann [18].

Kreislaufregulation

Während zum Zeitpunkt der Geburt und im Kleinkindesalter der Parasympathikus zur Kreislaufregulation überwiegt, dominiert im Alter zunehmend der **sympathische Anteil** des vegetativen Nervensystems. Dies äußert sich unter anderem in einer Attenuierung der **Herzfrequenzvariabilität**, was per se einen Risikofaktor für eine erhöhte kardiovaskuläre Letalität darstellt. Darüber hinaus sind Effektivität und Sensitivität des **Baroreflexes** zur Regulation von Herzfrequenz und Blutdruck eingeschränkt [19]. Man geht mittlerweile davon aus, dass diese Phänomene sowohl auf einem über die Jahre abnehmenden

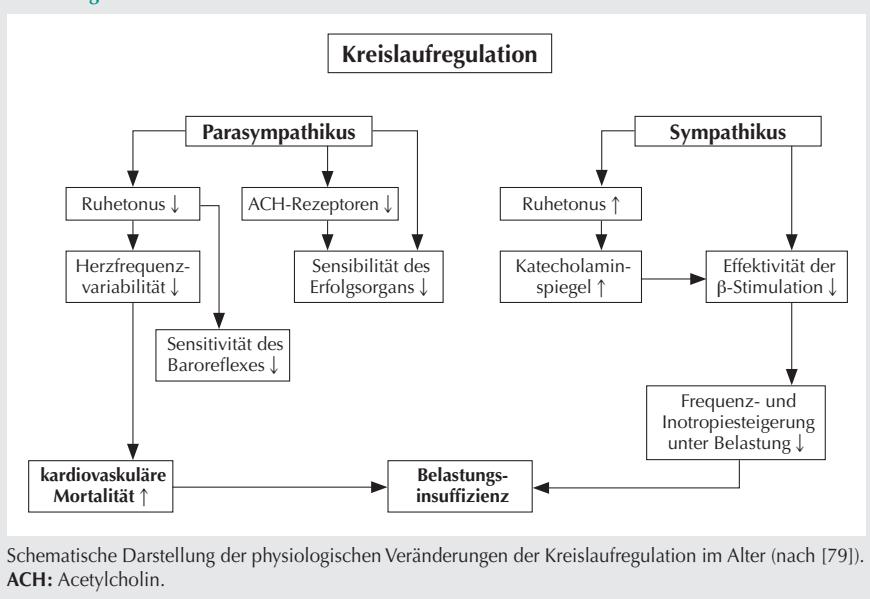
Ruhetonus des Parasympathikus als auch auf einer abgeschwächten rezeptorvermittelten Zellantwort beruhen (Abb. 3). Zu alledem reduziert sich mit höherem Lebensalter die Dichte muskarinriger Acetylcholinrezeptoren v. a. im Bereich des rechten Vorhofs signifikant [20]. Der sympathische Tonus dagegen nimmt beim alternden Menschen kontinuierlich zu. Im Plasma steigen die basalen Noradrenalinpiegel um etwa 10–15 % pro Lebensjahrzehnt an, was in erster Linie auf einem reduzierten neuronalen Katecholamin-Reuptake beruht [21]. Gleichzeitig vermindert sich beim älteren Menschen die Effektivität der β -adrenergen Stimulation, so dass Kontraktilität und Herzfrequenz unter Belastung nur wenig gesteigert werden können. Diese Desensibilisierung des Myokards gegenüber Katecholaminen beruht wohl primär nicht auf einer reduzierten Rezeptordichte, sondern vielmehr auf einer intrazellulär lokalisierten Beeinträchtigung von Second-Messenger-Kaskaden. Folglich hängt die bedarfsadaptierte Herzfunktion in zunehmendem Maße vom Frank-Starling-Mechanismus ab, der im Senium allerdings selbst in seiner Effektivität eingeschränkt ist.

Nicht nur β -Rezeptoren, sondern auch α -Rezeptoren und ihre Subtypen unter-

liegen altersbedingten Veränderungen. Im Gegensatz zu α_1 -Rezeptoren, deren Dichte im Laufe des Lebens weitgehend konstant bleibt, nimmt die Zahl der α_2 -Rezeptoren signifikant ab. Auch hier lässt sich eine Desensibilisierung gegenüber katecholinerger Stimulation nachweisen, was oftmals als kompensatorischer Mechanismus bei erhöhten plasmatischen Katecholaminspiegeln deutet wird. Trotz alledem erweist sich beim alten Menschen die reflektorische Vasokonstriktion zur Regulation des Blutdrucks in der Regel als intakt.

Die komplexen **humoralen Mechanismen zur Kreislaufregulation** unterliegen ebenfalls altersbedingten Veränderungen. Beim alten Menschen finden sich regelhaft erhöhte basale Vasopressinpiegel sowie eine überschießende Vasopressin-Freisetzung bei Wassermangel und konsekutiv steigender Osmolarität. Renin dagegen wird sowohl in Ruhe als auch nach adäquatem Stimulus nur vermindert freigesetzt, was direkt in erniedrigten Angiotensinspiegeln resultiert. Allerdings erhöht sich im Alter die Empfindlichkeit des Gefäßbetts gegenüber Angiotensin I bzw. II und die spezifische vasokonstriktorische Antwort fällt deutlich ausgeprägter aus [22].

Abbildung 3



Schematische Darstellung der physiologischen Veränderungen der Kreislaufregulation im Alter (nach [79]).
ACH: Acetylcholin.

Bei der Kreislaufregulation des alten Menschen dominiert das sympathische Nervensystem. Kreislaufreflexe mit parasympathischer Beteiligung dagegen sind abgeschwächt und die Herzfrequenzvariabilität ist attenuiert. Trotz alledem nimmt im Alter die Effektivität einer Sympathikusaktivierung auf Rezeptorebene ab, was die ohnehin schon reduzierte Kompressionsfähigkeit des Herz-Kreislauf-Systems weiter einschränkt.

Respiratorisches System

Allgemeine pulmonale Veränderungen

Altern bewirkt progressive strukturelle und funktionelle Veränderungen in der Lunge (Tab. 3). Diese Veränderungen füh-

Tabelle 3

Veränderungen des respiratorischen Systems im Alter (nach [34]).

| Atemwege und Lungenparenchym |
|---|
| Durchmesser von Trachea und zentralen Atemwegen ↑ |
| Totraum ↑ |
| Hustenreflex ↓ |
| Zilienfunktion ↓ |
| totale Alveolaroberfläche ↓ |
| elastische Rückstellkräfte ↓ |
| Lungenmechanik |
| Compliance der Thoraxwand ↓ |
| Compliance der Lunge ↑ |
| Kraft der Atemmuskulatur ↓ |
| Atemarbeit ↑ |
| maximale in- und expiratorische Flüsse ↓ |
| maximale Atemkapazität ↓ |
| pulmonalarterieller Druck und pulmonalvaskulärer Widerstand ↑ |
| Lungenvolumina |
| Reservevolumen ↑ |
| Vitalkapazität ↓ |
| FEV ₁ ↓ |
| Zunahme der funktionellen Residualkapazität (↑) |
| Closing Volume ↑ |
| totale Lungenkapazität ↓ |
| Gasaustausch |
| Ventilations-Perfusions-Missverhältnis ↑ |
| alveolo-arterieller Sauerstoffgradient ↑ |
| Diffusionskapazität für CO ₂ und O ₂ ↓ |
| Atemregulation |
| Atemantwort auf Hyperkapnie und Hypoxie ↓ |
| Atempausen während des Schlafes (Schlafapnoesyndrom) ↑ |
| Sensibilität auf durch Narkotika induzierte Atemdepression ↑ |

FEV₁: forciertes exspiratorisches Volumen innerhalb einer Sekunde (Einsekundenkapazität).

ren zu einer deutlichen **Verminderung der pulmonalen Reserve** im Alter, was jedoch meist nur unter Belastung sichtbar wird.

Analog zu den Veränderungen im kardiovaskulären System kommt es zum Verlust an Kollagen, Elastin und zur Muskelatrophie. Der Verlust der muskulären Unterstützung im Pharynxbereich prädisponiert ältere Patientinnen und Patienten für eine Obstruktion der oberen Atemwege [23]. Zu alledem sind

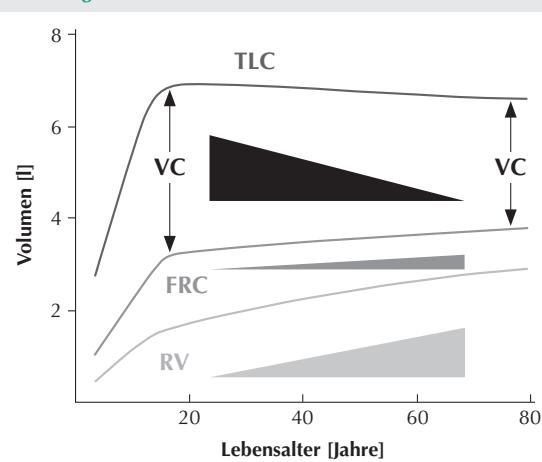
Husten- und Schluckreflexe in ihrer Effektivität vermindert, was vermutlich durch eine periphere Deafferenzierung und eine verringerte zentrale Reflexaktivität verursacht wird [24]. Durch eine Rarefizierung des pulmonalen kapillaren Strombettes steigen – unabhängig von den beschriebenen kardialen Veränderungen – sowohl der **pulmonalarterielle Druck** (ca. 30 %) als auch der **pulmonalvaskuläre Widerstand** (ca. 80 %) an [25]. Während die Anzahl der Alveolen im Alter nahezu unverändert bleibt, erweitern sich aufgrund einer verringerten Surfactantproduktion oftmals die terminalen Bronchiolen und Alveolargänge im Sinne einer **Duktktasie** [26]. Dennoch nehmen Alveolarvolumen und -oberfläche zwischen dem 20. und 70. Lebensjahr um ca. 15–30 % ab [27]. Zu alledem verliert das Lungenparenchym zunehmend an Elastizität, was zu einer Reduktion der Rückstellkräfte und damit zu einer Linksverschiebung der pulmonalen Druck-Volumen-Kurve führt [28]. Parallel dazu verstellt die Thoraxwand durch Kalzifizierung der Rippenknorpel und Vertebralgelenke, wodurch es – isoliert betrachtet – zu einer Rechtsverschiebung der spezifischen Druck-Volumen-Kurve kommt. Infolgedessen verschiebt sich die Druck-Volumen-Kurve des gesamten Systems (Lunge und Thorax) im Alter kaum, sondern flacht ab und zeigt insgesamt eine **geringere Compliance** [29].

Atemmechanik

Morphologisch manifestieren sich oben beschriebene Veränderungen in einer Vergrößerung des Thoraxdurchmessers sowie einer Abflachung des Zwerchfells, was im Extremfall zur Ausbildung eines Fassthorax führen kann. All dies trägt dazu bei, dass die inspiratorische Maximalkraft signifikant abnimmt und sich die **Atemarbeit** um bis zu 30 % vergrößert [30,31], was wiederum in einem vermehrten Sauerstoffbedarf unter Belastung resultiert [32]. Daher ermüdet die Atemmuskulatur älterer Patientinnen und Patienten schneller und die Entwöhnung vom Respirator ist physiologischerweise erschwert. Aus denselben Gründen stellt bei alten Menschen eine Analgosedierung unter Spontanatmung eine besondere Herausforderung dar.

Lungenvolumina und -kapazitäten

Die altersbedingten Veränderungen der **Lungenvolumina und -kapazitäten** sind in Abbildung 4 dargestellt. Das forcierte exspiratorische Einsekundenvolumen (FEV₁) nimmt ab etwa dem 40. Lebensjahr um ca. 30 ml/Jahr ab [33]. Die Verschlusskapazität (Closing Capacity, CC), definiert als Lungenvolumen, bei dem die Alveolen aufgrund eines Rückgangs elastischer Rückstellkräfte kollabieren, nimmt dagegen im Alter zu. Übersteigt die Verschlusskapazität die funktionelle Residualkapazität (FRC), verschließen sich

Abbildung 4

Veränderungen der Lungenvolumina und -kapazitäten im Alter (mod. nach [34]). Residualvolumen (RV) und funktionelle Residualkapazität (FRC) nehmen im Alter zu, während die totale Lungenkapazität (TLC) leicht abnimmt, bedingt durch die Reduktion der Vitalkapazität (VC).

die kleinen Atemwege vor Ende der Expiration und es entwickelt sich ein so genanntes air trapping mit Beeinträchtigung des pulmonalen Gasaustauschs.

Gasaustausch

Mit zunehmendem Lebensalter verschlechtert sich die arterielle Oxygenierung, wohingegen der arterielle CO₂-Gehalt u. a. aufgrund einer reduzierten Stoffwechsellage nahezu konstant bleibt [35]. Die Oxygenierungsstörung spiegelt sich einem ansteigenden alveolo-arteriellen Sauerstoffgradienten wider, der ab dem 75. Lebensjahr relativ konstant bei ca. 85 mmHg liegt [36]. Dieser Vorgang beruht in erster Linie auf einem fortschreitenden Ventilations-Perfusions-Missverhältnis [37].

Atemregulation

Zentrale und periphere Chemorezeptoren spielen bei der Regulation der Atmung durch das zentrale Nervensystem eine entscheidende Rolle. Mit zunehmendem Lebensalter nimmt die Empfindlichkeit der chemosensitiven Neuronengruppen im respiratorischen Zentrum des Hirnstamms gegenüber Veränderungen der O₂- und CO₂-Partialdrücke ab. Diesen Veränderungen unterliegen auch die peripheren Chemozeptoren im Glomus caroticum sowie im Bereich des Aortenbogens, die ebenfalls weniger sensibel auf varierende Sauerstoffpartialdrücke reagieren [38]. Die Atemantwort auf Hyperkapnie und Hypoxie ist also bei älteren Menschen verringert, was erklärt, weshalb es im Schlaf vermehrt zu Apnoephasen mit konsekutiver Hypoxie kommt [39].

Mit zunehmendem Lebensalter kommt es in erster Linie zu einer Abnahme der pulmonalen Reserve. Durch eine Volumenzunahme der Alveolargänge und der respiratorischen Bronchiolen, durch die abnehmende Kraft der Atemmuskulatur sowie durch das zunehmende Closing Volume entsteht ein Ventilations-Perfusions-Missverhältnis mit erhöhtem alveolo-arteriellen Sauerstoffgradienten.

Zentrales und peripheres Nervensystem

Strukturelle und funktionelle Veränderungen sowohl des zentralen als auch des peripheren Nervensystems beginnen bereits im jungen Erwachsenenalter und beschleunigen sich rapide nach dem 60. Lebensjahr [40].

Gehirn

Das Gewicht des Gehirns nimmt mit zunehmendem Alter ab. Dies scheint jedoch nicht die Folge eines generalisierten Untergangs von Neuronen zu sein, sondern beruht vielmehr auf einer **Volumenreduktion** („Schrumpfung“) neuronaler Strukturen, die in unterschiedlichen Hirnarealen verschieden stark ausgeprägt ist. Besonders betroffen ist in diesem Zusammenhang der präfrontale Cortex, dessen Volumen sich pro Jahr um annähernd 1 % reduziert und der vor allem für Lernprozesse, Erinnerung und Gedächtnis eine zentrale Rolle spielt [41]. Andere für das Lernen und die Konsolidierung des Gedächtnisses wichtige Hirnareale wie beispielsweise der Hippocampus bzw. der mediale Temporallappen sind in geringerem Umfang von diesen Veränderungen betroffen [42].

Sowohl das Volumen der grauen als auch das Volumen der weißen Substanz verringern sich im Alter; letzteres um bis zu 15 % vor allem durch einen Rückgang der Myelinisierung bzw. eine verlangsamte Remyelinisierung [42,43]. Auch die neuronale Morphologie verändert sich auf charakteristische Weise: Die Zahl dentritischer Aufzweigungen nimmt ab und es kommt auch zu einem zunehmenden Verlust von Synapsen.

Die Konzentration von **Glutamat**, dem wichtigsten exzitatorischen Neurotransmitter innerhalb des zentralen Nervensystems, bleibt mit zunehmendem Alter weitgehend konstant, während sich vor allem in der Hippocampusregion sowie im präfrontalen Kortex die Dichte der glutamatergen N-Methyl-D-Aspartat

(NMDA)-Rezeptoren verringert [44]. In direkter Folge wird sowohl die Erregbarkeit als auch die Induktion der für die synaptische Plastizität erforderlichen Langzeitpotenzierung zunehmend beeinträchtigt [45]. Die Aktivität des inhibitorischen Neurotransmitters **γ-Aminobuttersäure** (GABA) bleibt dagegen konstant. Zu alledem kommt es vor allem im Mittelhirn und basalen Vorderhirn oftmals zu einer Reduktion dopaminerger und cholinärer Zellverbände und die Konzentrationen von Noradrenalin bzw. Serotonin können regional in unterschiedlichem Ausmaß vermindert sein [46].

Mit zunehmendem Alter nimmt der **zerebrale Sauerstoffverbrauch** ab und der **zerebrale Blutfluss** sinkt pro Jahr um ca. 4–5 ml/min. Dabei scheinen nicht alle Hirnareale gleichermaßen betroffen zu sein, sondern es besteht ein Zusammenhang zwischen lokalem Rückgang der metabolischen und elektrischen Aktivität und der Abnahme des Blutflusses. Sowohl die zerebrovaskuläre Autoregulation als auch die CO₂-Reagibilität bleiben im Alter erhalten [47].

Als funktionelle Folge all der genannten Altersveränderungen kommt es zu einer

Tabelle 4

Neurobiologische und funktionelle Altersveränderungen des Gehirns (nach [40]).

| | |
|--------------------------------------|--|
| Abnahme des Hirnvolumens | Schrumpfen von Neuronen, Verlust von Dendriten, Axonen, Myelin, Synapsen |
| Neurotransmitter | Verminderung von Dopamin, Acetylcholin, Noradrenalin, Serotonin Verlust von NMDA-Rezeptoren |
| Abnahme der neuronalen Genexpression | |
| Erhaltene Funktionen | Kurzzeitgedächtnis Semantisches Gedächtnis Emotionales Gedächtnis |
| Verminderte Funktion | Sehkraft Hörvermögen Arbeitsgedächtnis Assoziatives Gedächtnis Prospektives Gedächtnis |

zunehmenden Unterbrechung neuronaler Schaltkreise zwischen verschiedenen Gehirnarealen (vor allem zwischen präfrontalem Kortex und Temporallappen), was sich wiederum in **neurokognitiven Defiziten** und altersbedingten Verlusten der geistigen Leistungsfähigkeit (age-related cognitive decline, ARCD) äußern kann (Tab. 4). Dabei sind nicht alle Hirnfunktionen in gleichem Ausmaß betroffen. Während kognitive Fähigkeiten wie Vokabular und semantische Kenntnisse ebenso wie das emotionale Gedächtnis weitgehend erhalten bleiben [48], nehmen die Geschwindigkeit, Informationen zu verarbeiten, das Arbeitsgedächtnis sowie die Fähigkeit, Neues zu erlernen, progradient ab [49]. Zu alledem kommt es im Alter zu einer Reduktion der Qualität sensorischer Eigenschaften wie Sehkraft und Hörvermögen, was wesentlich dazu beiträgt, dass sich die intellektuellen Fähigkeiten vermindern [50].

Rückenmark

Im Alter wird oftmals eine zunehmende **Atrophie des Rückenmarks** mit Abnahme des Durchmessers beobachtet. Dies beruht in erster Linie auf einem Verlust an Neuronen und einer reaktiven Gliose und ist am stärksten im Bereich des ventralen Horns, in den zervikalen Columnae dorsales sowie im intermediären Grau des thorakalen Abschnitts ausgeprägt [51]. Auch die Rückenmarksperfusion unterliegt altersbedingten Veränderungen. Besonders betroffen ist in diesem Zusammenhang der Bereich der Vorderhörner, der sich durch eine Rarefizierung des Kapillarnetzes als besonders ischämieanfällig erweist [52].

Peripheres Nervensystem

Auch am peripheren Nervensystem kommt es im Laufe des Lebens zu spezifischen Veränderungen. So wird sehr häufig eine **selektive Atrophie neuronaler Somata** insbesondere der Vorderhornzellen sowie der Hinterstranggänglien beobachtet, während Neuronenverluste in diesem Kontext rein quantitativ eine untergeordnete Rolle spielen. Zu alledem kommt es zu einer **Dystrophie**

von Axonen. Myelinisierte Nervenfasern unterliegen in besonderem Maße altersbedingten Veränderungen, zumal die für die Integrität der Myelinscheiden notwendigen Proteine nur noch unzureichend synthetisiert werden können. All dies führt schließlich zur Atrophie und Degeneration der Myelinscheiden, was sich funktionell in einer Reduktion der Reizschwelle und der Nervenleitgeschwindigkeit sowie in einer verminderten Sensitivität für taktile Reize äußert. Im Gegensatz dazu scheint die Nervenleitgeschwindigkeit unmyelinisierter Nervenfasern im Alter nicht eingeschränkt zu sein. Schmerz- und Temperaturrempfindung werden verstärkt über langsame C-Fasern fortgeleitet, was mit einem Anstieg der Reizschwelle für thermale Stimuli verbunden ist [53].

Autonomes Nervensystem

Obwohl mit zunehmendem Alter die Zahl sympathischer Nervenfasern abnimmt, kommt es wie bereits erwähnt zu einem **gesteigerten Sympathikotonus**, was unter anderem an erhöhten Noradrenalinspiegeln erkennbar wird. Ursächlich hierfür ist nach gegenwärtigem Wissensstand eine gesteigerte Aktivität noradrenerger Neurone in subcorticalen Bereichen des Gehirns, die wiederum die präganglionäre sympathische Entladung in medullären Zentren modulieren. Zu alledem ist die präsynaptische Noradrenalinwiederaufnahme reduziert. Be merkenswerterweise ist die Adrenalin ausschüttung der Nebenniere bei Ruhe und in Stresssituationen aus bislang ungeklärter Ursache abgeschwächt [54].

Die Aktivität des **Parasympathikus** nimmt dagegen im Laufe des Lebens ab, was unter anderem am Verlust der vagal vermittelten Herzfrequenzvariabilität sowie der zunehmenden Abschwächung des Barorezeptorreflexes erkennbar wird [55]. Auch die parasympathische Versorgung des Gastrointestinaltraktes wird beeinträchtigt, was zu Schluckbeschwerden, Reflux und Obstipation (s. u.) führen kann.

Gastrointestinaltrakt, Pankreas und Leber

Vorbeachtungen

Altersbedingte Veränderungen des Gastrointestinaltrakts und der Leber sind besonders von pharmakologischem Interesse, zumal **Absorption**, **Metabolisierung** und **Elimination** und damit die Wirksamkeit zahlreicher Medikamente schwerwiegend beeinträchtigt sein können. Man weiß mittlerweile, dass diese Veränderungen in ihrem Ausmaß nicht nur altersabhängig, sondern auch geschlechtsspezifisch sind, was die Vorhersage der individuellen Medikamentenwirkung erschwert und das Risiko für unerwünschte Nebenwirkungen und Interaktionen erhöht [56,57].

Gastrointestinaltrakt

Mundhöhle: Die Speichelproduktion nimmt mit zunehmendem Alter ab, was dazu führt, dass bis zu 40 % der über 65-Jährigen über chronische Mundtrockenheit und dadurch bedingte Schluckbeeinträchtigungen klagen [58,59]. Zu alledem kommt es oftmals zu einer Verschlechterung des Zahnstatus sowie einer Abnahme der Geruchs- und Geschmacksempfindung, was die Nahrungsaufnahme erschweren und damit zu einer Mangelernährung beitragen kann.

Ösophagus: Eine zunehmende Störung der Ösophagusmotilität, begleitet von einer verminderten Boluspropulsion im Hypopharynx sowie einem erhöhten transspinkterischen Druckgradienten, kann in höherem Alter zur Entstehung einer Dysphagie führen [60]. Gastro-ösophagealer Reflux tritt bei alten Menschen ebenfalls häufig auf und begünstigt die Entstehung einer Ösophagitis, die oftmals jedoch aufgrund einer verminderten Chemosensitivität mit bemerkenswert geringer Symptomatik einhergeht [61].

Magen: Es mehren sich die Hinweise, dass die Widerstandsfähigkeit der Magenmukosa mit zunehmendem Alter abnimmt, was durch Alterationen des mucosalen Blutflusses, der Sekretion von Prostaglandinen sowie der Zusammen-

setzung der protektiven Schleimschicht erklärt werden kann. Störungen der Magensäureproduktion beruhen dagegen häufig auf einer atrophen Gastritis. Zu alledem deuten Isotopenuntersuchungen bei älteren Patientinnen und Patienten auf eine verzögerte Magenentleerung hin, die jedoch abhängig vom individuellen Lebensstil und Aktivitätsgrad zu sein scheint [62].

Dünndarm: Der histologische Aufbau des Dünndarms (Höhe der Villi, Kryptentiefe sowie Enterozytengröße) bleibt im Alter weitgehend erhalten [63,64]. Ebenso verändern sich intestinale Motilität, Transitzeit, Absorption und Permeabilität des Dünndarms nur unwesentlich. Häufig wird jedoch bei älteren Patienten eine bakterielle Überwucherung der physiologischen Darmflora beobachtet, die durch Begleiterkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, Infektionen) und die damit verbundene Medikation begünstigt wird. Dies wiederum kann zu Diarrhoe und Malabsorption von Vitaminen, Spurenlementen und Mineralstoffen führen und damit eine Mangelernährung begünstigen [65].

Dickdarm: Ebenso wie beim Dünndarm scheint im Alter die Motilität von Dickdarm und Rektum kaum abzunehmen, allerdings ist die Wahrnehmung der Darmdistension eingeschränkt. Letzteres kann neben einer verminderten körperlichen Aktivität sowie veränderten Ernährungsgewohnheiten zur Entstehung einer chronischen Obstipation beitragen. Diese wiederum macht oftmals die Einnahme von Laxantien erforderlich, was in Kombination mit möglichen neurologischen Störungen und kolorektalen Erkrankungen (z. B. Divertikulose, Rektalprolaps) das Auftreten einer Stuhlinkontinenz fördert. Durch die zunehmende Atrophie der Muscularis mucosa der Darmwand und ballaststoffarme Ernährung kommt es oftmals zur Entstehung von Dickdarmdivertikeln. Zu alledem können die Mesenterialgefäße von atherosklerotischen Veränderungen betroffen sein, was die erhöhte Inzidenz von Mesenterialischämmen und -infarkten im höheren Alter erklärt [66].

Pankreas

Mit zunehmendem Lebensalter verliert das Pankreas an Volumen und Gewicht und es kommt zu einer lobulären Fibrosierung des Corpus. Diese morphologischen Veränderungen haben jedoch nur wenig Einfluss auf die exokrine Pankreasfunktion, die im Senium weitgehend erhalten bleibt. Dagegen nimmt jedoch die B-Zell-Funktion und damit die Insulinsekretion ab, während sich die **Insulinresistenz** vergrößert, was in einer reduzierten Glukosetoleranz bis hin zum manifesten Diabetes mellitus resultieren kann [66].

Leber

Das Lebergewicht beträgt bis etwa bis zum 50. Lebensjahr konstant ca. 2,5 % des Körpergewichts; danach nehmen sowohl Lebervolumen als auch -gewicht kontinuierlich ab. Parallel zu diesen Veränderungen kommt es auch zu einem Rückgang des Leberblutflusses, der sich bis zu einem Alter von 65 Jahren bereits um ca. ein Drittel vermindert hat [67]. Im histologischen Bild zeigen sich vergrößerte Hepatozyten mit Lipofuszineinlagerungen und die Anzahl der Mitochondrien, die sich oftmals morphologisch verändert präsentieren, nimmt bezogen auf das Zellvolumen ab. Der hepatische Bindegewebsanteil erhöht sich, was allerdings nicht als Zeichen einer beginnenden Fibrose gewertet werden darf. Interessanterweise korreliert dabei das Ausmaß dieser morphologischen Veränderungen nur gering mit funktionellen Einschränkungen. Nichtsdestotrotz stehen auch hepatische **Metabolisierung und Elimination** von Medikamenten unter altersbedingten Einflüssen. So sinkt die Oxydations-, Reduktions- und Hydrolyseleistung der Leber (Phase-1-Metabolismus) linear mit steigendem Lebensalter ab, während die Konjugationsleistung (Phase-2-Metabolismus) weitgehend erhalten bleibt. Ebenso erweist sich die Syntheseleistung (v. a. für Albumin und andere Proteine) als weitgehend unverändert. Die Regenerationsfähigkeit der Leber und damit auch deren physiologische Reserve nehmen im Laufe des Lebens ab; zugrundeliegende Pathomechanismen sind bislang jedoch nur wenig verstanden [68].

Renales System und Wasserhaushalt

Mit zunehmendem Lebensalter erhöht sich physiologischerweise der **Körperfettanteil**, während sich der **Körperwasseranteil** reduziert. Dies wiederum hat zur Folge, dass die Plasmaspiegel lipophiler Medikamente vermindert und diejenigen hydrophiler Medikamente erhöht sein können [69].

Ungefähr ab einem Alter von 60 Jahren kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Glomeruluszahl und es entwickelt sich zunehmend eine diffuse **Glomerulosklerose** [70]. Diese Veränderungen bedingen eine progrediente Abnahme der Nierenfunktion, zumal der Parenchymverlust nicht durch Vergrößerung und Hyperfiltration der verbleibenden Glomeruli kompensiert werden kann [71]. In diesem Kontext besagt die so genannte **Brenner-Hypothese**, dass eine signifikant verminderte Nephronenzahl über eine Kaskade maladaptiver Prozesse (z. B. glomeruläre Vergrößerung und Hyperfiltration, intraglomeruläre Druckerhöhung und fortschreitende glomeruläre Sklerosierung) im Sinne eines Circulus vitiosus zu einer systemischen Hypertonie und zur Progression des Nierenschadens beiträgt [72,73]. Sowohl die glomeruläre Filtrationsrate als auch die Urinkonzentrationsfähigkeit sinken kontinuierlich ab und auch die Fähigkeit zur Elimination von sauren Stoffwechselprodukten geht zurück. Dabei kann das Serumkreatinin trotz verminderter Filtrationsrate aufgrund der im Alter oftmals vorliegenden Sarkopenie im Referenzbereich liegen. Zu alledem nimmt die Regenerationsfähigkeit der Tubulusepithelien ab, die aufgrund der hohen Stoffwechselrate und der zahlreichen energieverbrauchenden Transportprozesse nun besonders anfällig für akute und chronische Schäden sind [74]. Veränderungen an intra- und extrarenalen Arterien mit konsekutiv eingeschränkter Blut- und Sauerstoffversorgung der Niere und speziell des Tubulusapparats verstärken diesen Prozess [75].

Hämatologisches System und Immunsystem

Die physiologischen Alterungsprozesse des Immunsystems (Immunseneszenz) sind komplex und interindividuell höchst unterschiedlich ausgeprägt [76]. So neigen alte Menschen vermehrt zu Infektionen und Tumorerkrankungen und Impfungen sind weniger effektiv. Im Laufe des Lebens kommt es zu einer zunehmenden Rückbildung des Thymus sowie zu einer Volumenreduktion des Knochenmarks, der Milz und der Lymphknoten. Da auf diese Weise auch das hämatopoetische Zellkompartiment abnimmt, leiden ältere Menschen gehäuft an einer Anämie [2,7].

Auch ohne akute Erkrankung lässt sich im höheren Lebensalter oftmals eine moderat ausgeprägte, chronisch-systemische Basal-Inflammation mit erhöhten CRP- bzw. Interleukin-6-Plasmakonzentrationen beobachten [2]. Diese Entzündungsaktivität entwickelt sich höchstwahrscheinlich in direkter Folge einer lebenslangen Pathogenlast („inflammatory/pathogen burden“) und es wird postuliert, dass dieser Antigenstress auch zu einer basalen Aktivierung der inneren Immunabwehr führt, während die Leistungsfähigkeit der spezifischen Immunabwehr immer weiter zurückgeht [77,78]. Durch zahlreiche infektiöse bzw. inflammatorische Ereignisse („multiple hits“) entwickelt sich im Laufe des Lebens ein interindividuell unterschiedlich stark ausgeprägter entzündlicher Stress, der wesentlich zur dauerhaften Aktivierung der natürlichen Immunabwehr beiträgt [80–82]. Diese auch als **Inflammageing** bekannte Theorie wurde unlängst ergänzt durch die Hypothese eines sog. **Garb-aging** infolge einer nachlassenden autophagischen Kapazität zur Degradation metabolischer Abbauprodukte [2,78,80–82].

Skelettmuskulatur

Mit zunehmendem Lebensalter kann es gelegentlich zu einem progredienten und generalisierten Verlust an Skelettmuskelmasse, -kraft und -funktion, der so genannten Sarkopenie, kommen [83,

84]. Aktuellen Daten aus Deutschland zufolge beträgt die Prävalenz bei über 80-Jährigen ca. 17 % für Frauen und ca. 9 % für Männer [85].

Durch den Wegfall der Muskelkraft erhöht sich bei älteren Menschen in dieser Situation vor allem das Sturzrisiko um mehr als das 3-Fache. Direkte Sturzfolgen wiederum schränken die Mobilität und Selbstständigkeit ein, führen zu vermehrten Krankenhauseinweisungen und reduzieren sowohl die Lebensqualität als auch die Lebenserwartung [83,84].

Bei Patientinnen und Patienten mit Sarkopenie sind das Sturzrisiko um den Faktor 3,2 und die Letalität um den Faktor 3,6 erhöht.

Man geht mittlerweile davon aus, dass neben einem Verlust der Regenerationsfähigkeit und einer Denervierung der Muskelfasern eine vermehrte Ablagerung von intermuskulärem und intramuskulärem Fett sowie eine mitochondriale Dysfunktion und oxidativer Stress an deren Pathogenese beteiligt sind. Darüber hinaus legen aktuelle Untersuchungen nahe, dass auch altersbedingt veränderte immunologische Vorgänge (Immunseneszenz) sowie systemische inflammatorische Prozesse (Inflammageing) zur Entstehung einer Sarkopenie beitragen [83,84].

Literatur

- Human Mortality Database 2013. URL: <https://mortality.org>
- Müller-Werdan U: Physiologische Veränderungen im Alter. In: Zink W, Graf BM, Zausig Y, Heppner HJ (Hrsg.): Anästhesie beim geriatrischen Patienten. Berlin: De Gruyter 2019;12–19
- Lakatta EG, Levy D: Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a “set up” for vascular disease. Circulation 2003;107:139–146
- De Lepeleire J, Iliffe S, Mann E, Degryse JM: Frailty: an emerging concept for general practice. Br J Gen Pract 2009;59:e177–e182
- Lee L, Heckman G, Molnar FJ: Frailty: Identifying elderly patients at high risk of poor outcomes. Can Fam Physician 2015;61:227–231
- von Zglinicki T: Alter und Altern. In: Schmidt RF, Lang F, Heckmann M (Hrsg.): Physiologie des Menschen. Springer-Lehrbuch. Berlin, Heidelberg: Springer 2011 (31. Auflage);877–891
- Khan SS, Singer BD, Vaughan DE: Molecular and physiological manifestations and measurement of aging in humans. Aging Cell 2017;16:624–633
- Aunan JR, Watson MM, Hagland HR, Søreide K: Molecular and biological hallmarks of ageing. Br J Surg 2016;103: e29–e46
- Najjar SS, Scuteri A, Lakatta EG: Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? Hypertension 2005;46:454–462
- Lakatta EG, Levy D: Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: the aging heart in health: links to heart disease. Circulation 2003;107:346–354
- Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, et al: Health ABC Study. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. Circulation 2005;111:3384–3390
- Ebert TJ, Rooke GA: Alterations in Circulatory Function. In: Silverstein JH, Rooke GA, Reves JG, McLeskey CH (Hrsg.): Geriatric Anesthesiology. 2nd Edition. New York: Springer 2008;137–148
- Kass DA, Bronzwaer JG, Paulus WJ: What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure? Circ Res 2004;94:1533–1542
- Wessells RJ, Bodmer R: Cardiac aging. Semin Cell Dev Biol 2007;18:111–116
- Lakatta EG: Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. Circulation 2003;107:490–497
- Mottram PM, Haluska BA, Leano R, Carlier S, Case C, Marwick TH: Relation of arterial stiffness to diastolic dysfunction in hypertensive heart disease. Heart 2005;91:1551–1556
- Aronson S, Fontes ML, Miao Y, Mangano DT, Investigators of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group, Ischemia Research and Education Foundation: Risk index for perioperative renal dysfunction/failure: critical dependence on pulse pressure hypertension. Circulation 2007;115:733–742
- Gupta AK, Maheshwari A, Tresch DD, Thakur RK: Cardiac arrhythmias in the elderly. Card Electrophysiol Rev 2002;6:120–128

19. Ebert TJ, Morgan BJ, Barney JA, Denahan T, Smith JJ: Effects of aging on baroreflex regulation of sympathetic activity in humans. *Am J Physiol* 1992;263:798–803
20. Brodde OE, Konschak U, Becker K, Rüter F, Poller U, Jakubetz J, et al: Cardiac muscarinic receptors decrease with age. In vitro and in vivo studies. *J Clin Invest* 1998;101:471–478
21. Brodde OE, Leineweber K: Autonomic receptor systems in the failing and aging human heart: similarities and differences. *Eur J Pharmacol* 2004;500:167–176
22. Fang Z, Raza U, Song J, Lu J, Yao S, Liu X, et al: Systemic aging fuels heart failure: Molecular mechanisms and therapeutic avenues. *ESC Heart Fail* 2024. Epub ahead of print.
23. Berry DT, Phillips BA, Cook YR, Schmitt FA, Gilmore RL, Patel R, et al: Sleep-disordered breathing in healthy aged persons: possible daytime sequelae. *J Gerontol* 1987;42:620–626
24. Pontoppidan H, Beecher HK: Progressive loss of protective reflexes in the airway with the advance of age. *JAMA* 1960;174: 2209–2213
25. Davidson WR Jr, Fee EC: Influence of aging on pulmonary hemodynamics in a population free of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990;65:1454–1458
26. Ryan SF, Vincent TN, Mitchell RS, Filley GF, Dart G: Ductectasia; an asymptomatic pulmonary change related to age. *Med Thorac* 1965;22:181–187
27. Thurlbeck WM, Angus GE: Growth and aging of the normal human lung. *Chest* 1965;67:3S–6S
28. Janssens JP, Pache JC, Nicod LP: Physiological changes in respiratory function associated with ageing. *Eur Respir J* 1999;13:197–205
29. Mittman C, Edelman NH, Norris AH, Shock NW: Relationship between chest wall and pulmonary compliance and age. *J Appl Physiol* 1965;20:1211–1216
30. Mihara, F, Fukuya T, Nakata H, Mizuno S, Russell WJ, Hosoda Y: Normal age-related alterations on chest radiography. A longitudinal investigation. *Acta Radiol* 1993;34:53–58
31. Turner JM, Mead J, Wohl ME: Elasticity of human lungs in relation to age. *J Appl Physiol* 1968;25:664–671
32. Johnson BD, Reddan WG, Pegelow DF, Seow KC, Dempsey JA: Flow limitation and regulation of functional residual capacity during exercise in a physically active aging population. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:960–967
33. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB: Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:179–187
34. Neumann P: Respiratorisches System. In: Graf BM, Sinner B, Zink W (Hrsg.): Anästhesie bei alten Menschen. Stuttgart: Thieme 2007 (1. Aufl.), S. 168–176
35. Raine JM, Bishop JM: A-a difference in O₂ tension and physiological dead space in normal man. *J Appl Physiol* 1963;18:284–288
36. Cerveri I, Zoia MC, Fanfulla F, Spagnolatti L, Berrayah L, Grassi M, et al: Reference values of arterial oxygen tension in the middle-aged and elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152: 934–941
37. Cardús J, Burgos F, Diaz O, Roca J, Barberà JA, Marrades RM, et al: Increase in pulmonary ventilation-perfusion inequality with age in healthy individuals. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156: 648–653
38. Carskadon MA, Dement WC: Respiration during sleep in the aged human. *J Gerontol* 1981;36:420–423
39. Kronenberg RS, Drage CW: Attenuation of the ventilatory and heart rate responses to hypoxia and hypercapnia with aging in normal men. *J Clin Invest* 1973;52:1812–1819
40. Sinner B: Zentrales und peripheres Nervensystem. In: Graf BM, Sinner B, Zink W (Hrsg.): Anästhesie bei alten Menschen. Stuttgart: Thieme 2007 (1. Aufl.), S. 9–12
41. Raz N, Lindenberger U, Rodrigue KM, Kennedy KM, Head D, Williamson A, et al: Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cereb Cortex* 2005;15:1676–1689
42. Hinman JD, Abraham CR: What's behind the decline? The role of white matter in brain aging. *Neurochem Res* 2007;32:2023–2031
43. Gaspar-Silva F, Trigo D, Magalhaes J: Ageing in the brain: mechanisms and rejuvenating strategies. *Cell Mol Life Sci* 2023;80:190
44. Dickstein DL, Kabaso D, Rocher AB, Luebke JL, Wearne SL, Hof PR: Changes in the structural complexity of the aged brain. *Aging Cell* 2007;6:275–284
45. Foster TC: Calcium homeostasis and modulation of synaptic plasticity in the aged brain. *Aging Cell* 2007;6:319–325
46. Blinkouskaya Y, Caçollo A, Gollamudi T, Jalalian S, Weickenmeier J: Brain aging mechanisms with mechanical manifestations. *Mech Ageing Dev* 2021;200:111575
47. Kamper AM, Spilt A, de Craen AJ, van Buchem MA, Westendorp RG, Blauw GJ: Basal cerebral blood flow is dependent on the nitric oxide pathway in elderly but not in young healthy men. *Exp Gerontol* 2004;39:1245–1248
48. Salthouse TA: The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychol Rev* 1996;103:403–428
49. Grady CL, Craik FI: Changes in memory processing with age. *Curr Opin Neurobiol* 2000;10:224–231
50. Murphy DR, Craik FIM, Li KZH, Schneider BA: Comparing the effects of aging and background noise on short-term memory performance. *Psychol Aging* 2000;15:323–334
51. Ishikawa M, Matsumoto M, Fujimura Y, Chiba K, Toyama Y: Changes of cervical spinal cord and cervical spinal canal with age in asymptomatic subjects. *Spinal Cord* 2003;41:159–163
52. Qiu MG, Zhu XH: Aging changes of the angioarchitecture and arterial morphology of the spinal cord in rats. *Gerontology* 2004;50:360–365
53. Wickremaratchi MM, Llewelyn JG: Effects of ageing on touch. *Postgrad Med J* 2006;82:301–304
54. Seals DR, Esler MD: Human ageing and the sympathoadrenal system. *J Physiol* 2000;528:407–417
55. Monahan KD: Effect of aging on baroreflex function in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;293: R3–R12
56. Schwartz JB: The current state of knowledge on age, sex, and their interactions on clinical pharmacology. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82:87–96
57. Shafer SL: The pharmacology of anesthetic drugs in elderly patients. *Anesthesiol Clin North Am* 2000;18:1–29
58. Gilbert GH, Heft MW, Duncan RP: Mouth dryness as reported by older Floridians. *Community Dent Oral Epidemiol* 1993;21:390–397
59. Eliasson L, Birkhed D, Österberg T, Carlén A: Minor salivary gland secretion rates and immunoglobulin A in adults and the elderly. *Eur J Oral Sci* 2006;114:494–499
60. Bardan E, Kern M, Arndorfer RC, Hofmann C, Shaker R: Effect of aging on bolus kinematics during the pharyngeal phase of swallowing. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290:G458–465
61. Fass R, Pulliam G, Johnson C, Garewal HS, Sampliner RE: Symptom severity and oesophageal chemosensitivity to

- acid in older and young patients with gastro-oesophageal reflux. *Age Ageing* 2000;29:125–130
62. Shimamoto C, Hirata I, Hiraike Y, Takeuchi N, Nomura T, Katsu K: Evaluation of gastric motor activity in the elderly by electrogastrography and the (13)C-acetate breath test. *Gerontology* 2002;48:381–386
63. Lipski PS, Bennett MK, Kelly PJ, James OF: Ageing and duodenal morphometry. *J Clin Pathol* 1992;45:450–452
64. Warren PM, Pepperman MA, Montgomery RD: Age changes in small-intestinal mucosa. *Lancet* 1978;2:849–850
65. McEvoy A, Dutton J, James OF: Bacterial contamination of the small intestine is an important cause of occult malabsorption in the elderly. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287:789–793
66. Beck C, Pannen B, Picker O: Gastro-intestinales System. In: Graf BM, Sinner B, Zink W (Hrsg.): Anästhesie bei alten Menschen. Stuttgart: Thieme Verlag 2007 (1. Aufl.), S. 24–28
67. Zoli M, Magalotti D, Bianchi G, Gueli C, Orlandini C, Grimaldi M, et al: Total and functional hepatic blood flow decrease in parallel with ageing. *Age Ageing* 1999;28:29–33
68. Otake Y, Maruko A, Ohishi N, Fukumoto M, Ohkubo Y: Effect of aging on EGF-induced proliferative response in primary cultured periportal and perivenous hepatocytes. *J Hepatol* 2008;48:246–254
69. Müller-Werdan U, Klöss T, Meisel M: Medizinisch-geriatrische Aspekte in der Intensivtherapie alter Patienten. *Med Klin Intensivmed Notfallmed* 2011;106:10–15
70. Nyengaard JR, Bendtsen TF: Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat Rec* 1992;232:194–201
71. Banas M, Amann K, Schaeffner E: Nierenveränderungen im Alter. *Nephrologe* 2014;9:11–19
72. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S: Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am J Hypertens* 1988;1:335–347
73. Ingelfinger JR: Is microanatomy destiny? *N Engl J Med* 2003;348:99–100
74. Schmitt R, Cantley LG: The impact of aging on kidney repair. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294:F1265–F1272
75. Alvis BD, Hughes CG: Physiological Considerations in Geriatric Patients. *Anesthesiol Clin* 2015;33:447–46
76. Müller L, Fülop T, Pawelec G: Immunosenescence in vertebrates and invertebrates. *Immun Ageing* 2013;10:12–17
77. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, et al: Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann NY Acad Sci* 2000;908:244–254
78. Franceschi C, Garagnani P, Vitale G, Capri M, Salvioli S: Inflammaging and 'Garb-aging'. *Trends Endocrinol Metab* 2017;28:199–212
79. Zink W: Kardiovaskuläres System. In: Graf BM, Sinner B, Zink W (Hrsg.): Anästhesie bei alten Menschen. Stuttgart: Thieme 2007 (1. Aufl.), S. 13–17
80. Kumar SJ, Shukla S, Kumar S, Mishra P: Immunosenescence and Inflamm-Aging: Clinical Interventions and the Potential for Reversal of Aging. *Cureus* 2024;16:e53297
81. Wrona MV, Ghosh R, Coll K, Chun C, Yousefzadeh MJ: The 3 I's of immunity and aging: immunosenescence, inflammaging, and immune resilience. *Front Aging* 2024;5:1490302
82. Jurcau MC, Jurcau A, Cristian A, Hoga VO, Diaconu RG, Nunkoo VS: Inflammaging and Brain Aging. *Int J Mol Sci* 2024;25:10535
83. Franceschi C, Garagnani P, Morsiani C, Conte M, Santoro A, Grignolio A, et al: The Continuum of Aging and Age-Related Diseases: Common Mechanisms but Different Rates. *Front Med* 2018;5:61
84. Schaupp A, Martini S, Schmidmaier R, Drey M: Diagnostisches und therapeutisches Vorgehen bei Sarkopenie. *Z Gerontol Geriatr* 2021;54:717–724
85. Phillips A, Strobl R, Vogt S, Ladwig KH, Thorand B, Grill E: Sarcopenia is associated with disability status—results from the KORA-Age study. *Osteoporos Int* 2017;28:2069–2079.

Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med.
Wolfgang Zink,
DEAA, FESAIC**



Klinik für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Notfallmedizin, Klinikum der Stadt Ludwigshafen am Rhein gGmbH
Bremserstraße 79
67063 Ludwigshafen, Deutschland
Tel.: 0621 503-3001
Fax: 0621 503-3024
E-Mail: zinkw@klilu.de
ORCID-ID: 0000-0002-4224-8384