

Altern und Sterben.

Von
August Pütter
(Heidelberg).

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 26. Januar 1926.)

Ewig jung erscheint das Leben, wenn wir an die Tatsache denken, daß seit undenklichen Zeiten sich Generation an Generation reiht und jede ebenso jugendlich den Lebensweg beginnt, wie die vorhergehende. Die *Individuen* aber, die die Träger des Lebens sind, sterben nach eng begrenzter Zeit ab, und je länger sie leben, desto deutlicher können wir an ihnen Veränderungen feststellen, die wir als Altersveränderungen bezeichnen.

Diese Beobachtungen lassen zwei Deutungen zu: Entweder gibt es in den alternden Individuen lebende Elementarteile, die dem Vorgange des Alterns nicht unterworfen sind und so das ewig junge Leben weitertragen, oder es gibt Vorgänge, die dem Altern entgegengesetzt sind, die wir also als Verjüngungsvorgänge bezeichnen müssen, durch die bei bestimmten Bestandteilen die Altersvorgänge rückgängig gemacht werden können, so daß nach gewisser Zeit wieder ein jugendlicher Zustand erreicht wird.

Als Altern wollen wir alle Vorgänge bezeichnen, die einen Organismus mit der Zeit derart verändern, daß seine *Sterbewahrscheinlichkeit* unter konstanten Außenbedingungen zunimmt. Dementsprechend müssen wir unter Verjüngung Vorgänge verstehen, die einen Organismus mit der Zeit derart verändern, daß seine Sterbewahrscheinlichkeit unter konstanten Außenbedingungen verringert wird.

Die Sterbewahrscheinlichkeit hängt bei konstanten Außenbedingungen von einer Größe ab, die wir als *Widerstandsfähigkeit* bezeichnen. Sie ist definiert durch die Sterblichkeit in einem bestimmten Augenblick, d. h. durch die Zahl der Individuen, die in der Zeiteinheit von 1000 gleichaltrigen Individuen sterben. Bleiben die Außenbedingungen unverändert, so ist die Änderung der Sterblichkeit mit der Zeit ein Maß für die Abnahme der Widerstandsfähigkeit, d. h. ein Maß für die Geschwindigkeit des Alterns.

Der Begriff der Widerstandsfähigkeit gegen die äußeren Einwirkungen muß sehr allgemein gefaßt werden. Es geht nicht an, die Größe der Wider-

standsfähigkeit gegen eine bestimmte äußere Wirkung zu messen, deren Stärke im Versuch beliebig erhöht wird, und hieraus auf die gesamte Widerstandsfähigkeit zu schließen, sondern der Begriff im allgemeinsten Sinne kann nur in einer Weise festgelegt werden, nämlich durch die Angabe der *Sterblichkeit* in einem bestimmten — beliebig kleinen — Zeitintervall bei konstanten äußeren Bedingungen. Die Widerstandsfähigkeit ist bei konstanten äußeren Bedingungen umgekehrt proportional der Sterblichkeit. Das ist keine experimentelle Erfahrung, sondern eine Begriffsbestimmung. Gegen ihre Zweckmäßigkeit läßt sich einwenden, daß es Todesfälle gibt — wir wollen sie gewaltsame Todesfälle nennen —, in denen die Widerstandsfähigkeit gar nicht in Betracht kommt, weil die äußere Bedingung derart ist, daß bei beliebig hoher wie bei beliebig geringer Widerstandsfähigkeit der Tod erfolgt, z. B. bei Vergiftungen mit Gaben, die die tötliche Gabe erheblich übertreffen, bei Einwirkung übermäßig hoher Temperaturen, unverhältnismäßig großer mechanischer Gewalten. Solche Fälle stellen in der Tat Grenzfälle dar, auf die die vorgeschlagene Begriffsbildung nicht mehr anwendbar ist.

Er wird also stets zunächst zu entscheiden sein, ob solche gewaltsame Todesfälle überhaupt im einzelnen Falle in Betracht kommen, und gegebenenfalls, welche Häufigkeit ihnen im Verhältnis zu allen Todesfällen in einem bestimmten Zeitraum zukommt. Läßt sich zeigen, daß die Zahl der gewaltsamen Todesfälle gering ist, so können wir bei der Analyse des Absterbens einer genügend großen Zahl von Individuen den eben definierten Begriff der Widerstandsfähigkeit verwenden.

Der Begriff der Sterblichkeit und dementsprechend auch seine Umkehrung, der Begriff der Widerstandsfähigkeit, sind Wahrscheinlichkeitsbegriffe, d. h. ihre Anwendung hat nur dann Sinn, wenn sie auf eine Vielheit von Organismen angewendet werden. Die Sterblichkeit ist ein Maß für die *mittlere* Widerstandsfähigkeit gegenüber dem *mittleren* Wert der äußeren Bedingungen, die wir in dem Zusammenhang dieser Betrachtung als schädigende Bedingungen auffassen müssen und daher im folgenden immer als Schädlichkeiten bezeichnen wollen. Wäre die Widerstandsfähigkeit für alle Individuen einer Art oder wenigstens einer Population gleich und für jedes Individuum in verschiedenen Zeitmomenten gleich, wären ferner die Schädlichkeiten an allen Punkten des Raumes, den die Individuen bewohnen, gleich und auch in aufeinanderfolgenden Zeitabschnitten nicht verschieden, so müßten wir erwarten, daß entweder alle Individuen in dem bestimmten Raum und der betreffenden Zeit sterben, oder daß sie alle am Leben bleiben. Solches Verhalten, das ein „Alles oder Nichts“ bedeuten würde, beobachten wir aber in der Natur *nicht* oder kaum, vielmehr ist der typische Fall, daß von einer Vielheit von Individuen unter bestimmten — nicht zu ungewöhnlichen — Bedingungen ein gewisser Prozentsatz abstirbt, ein anderer am Leben bleibt.

Diese Beobachtungstatsache ist nur verständlich, wenn die angenommene zeitliche und räumliche Konstanz der Schädigungen und der Individuen nicht besteht. Das Feld der äußeren Schädigungen ist grundsätzlich als nichthomogen zu betrachten, eine oder mehrere Bedingungen werden unter normalen Verhältnissen immer räumliche und zeitliche Änderungen erfahren. Doch selbst, wenn es experimentell gelingt, ein homogenes Feld der Schädigungen zu erzeugen, läßt sich die zweite Größe, die Widerstandsfähigkeit, niemals konstant erhalten. Ihr Wert ist uns ja überhaupt nur als Mittelwert erfaßbar, und nach allen unseren biologischen Erfahrungen müssen wir annehmen, daß die Größe, die sie zu einer bestimmten Zeit bei verschiedenen Individuen hat, sich nach einer bestimmten Verteilungsfunktion um den Mittelwert gruppiert, und daß auch das einzelne Individuum nach einander verschiedene Grade der Widerstandsfähigkeit, d. h. eine verschiedene „Disposition“, aufweist.

Denken wir uns dementsprechend eine Vielheit von Individuen mit räumlichem und zeitlichem Wechsel der Widerstandsfähigkeit, wobei diese um einen konstanten Mittelwert schwankt, von Schädlichkeiten betroffen, die gleichfalls räumlich und zeitlich um einen konstanten Mittelwert schwanken, so wird in einer bestimmten Anzahl von Fällen eine solche Kombination von Widerstandsfähigkeit und Schädlichkeit in einem Augenblick in einem Punkt eintreten, daß als Erfolg die Tötung des Individuums eintritt. In jedem Zeitintervall wird auf diese Weise ein gewisser *Prozentsatz* der Individuen vernichtet werden, d. h. es wird eine bestimmte „*Sterblichkeit*“ herrschen. Nehmen wir an, daß während der ganzen Beobachtungsdauer die mittlere Widerstandsfähigkeit konstant bleibt, so wird die Sterblichkeit konstant bleiben. Eine vollständige Vernichtung aller Individuen wird um so längere Zeit erfordern, je größer die anfängliche Zahl war, und wird bei beliebig großer Anfangszahl unendlich lange dauern, denn wenn in jedem Zeitdifferential ein bestimmter Prozentsatz abstirbt, so beträgt die Zahl y , die zur Zeit t von einer Anfangszahl A noch überlebt,

$$y = A e^{-\alpha t}, \quad (1)$$

wenn α die Sterblichkeit mißt und e die Basis der natürlichen Logarithmen ist.

Es lassen sich in der Tat Bedingungen verwirklichen, in denen das Absterben einer Individuenmenge nach diesem einfachen Gesetz verläuft. In *Reichenbachs*¹⁾ schönen Untersuchungen über die Absterbeordnung der Bakterien ist schlagend gezeigt, wie maßgebend für den Verlauf des Absterbens unter konstanten Schädigungen (durch Sublimat oder Hitze) die Verteilungsfunktion der Widerstandsfähigkeit der Zellen ist. Bei

¹⁾ *H. Reichenbach*, Zeitschrift f. Hygiene u. Infektionskrankheiten. **69**, 1911. S. 171—222.

älteren Bouillonkulturen von *Paratyphus-B* (älter als 13 Stunden bei 37°) erfolgt das Absterben unter Hitzewirkung (50,1° C) in ganz gesetzmäßiger Weise, berechenbar nach der angegebenen Gleichung (1), in der $\alpha = 0,0490$ ist. Die folgende Tabelle 1 ist aus *Reichenbachs* Arbeit¹⁾ entnommen.

Tabelle 1. *Paratyphus-B-Bouillonkultur bei 37° 13 Stunden alt, abgetötet durch 50,1°.*

| Zeit in Minuten | Überlebende | | α |
|--------------------|-------------|-----------|----------|
| | gefunden | berechnet | |
| 0 | 27 940 | — | — |
| 2 | 25 270 | 22 290 | 0,0218 |
| 5 | 16 100 | 15 890 | 0,0474 |
| 10 | 9 160 | 9 040 | 0,0484 |
| 15 | 4 280 | 5 140 | 0,0543 |
| 20 | 2 190 | 2 930 | 0,0552 |
| 25 | 1 360 | 1 670 | 0,0525 |
| 30 | 948 | 947 | 0,0484 |
| 40 | 372 | 306 | 0,0494 |
| 50 | 134 | 99 | 0,0464 |
| 60 | 56 | 32 | 0,0448 |
| 75 | 10 | 6 | 0,0459 |
| 90 | 2 | 1 | 0,0461 |
| Mittel | | | 0,0490 |

Von der 5. bis zur 90. Min. ist die Übereinstimmung zwischen Beobachtung und Berechnung sehr gut.

Ebensogut läßt sich das Absterben von Milzbrandsporen unter der Wirkung von $\frac{1}{2}$ prom. HgCl_2 durch die einfache Exponentialkurve darstellen, wenigstens von der 5. bis zur 60. Min., wie die folgende Tabelle 2 (*Reichenbachs* Tabelle 2, S. 183) zeigt.

Tabelle 2. *Milzbrandsporen unter Einwirkung von 0,5 prom. HgCl_2 .*

| Zeit in Minuten | Überlebende | | α |
|--------------------|-------------|-----------|----------|
| | gefunden | berechnet | |
| 5 | 2670 | 2559 | 0,0260 |
| 10 | 1980 | 1962 | 0,0260 |
| 15 | 1455 | 1448 | 0,0262 |
| 25 | 857 | 789 | 0,0249 |
| 32 | 604 | 515 | 0,0242 |
| 40 | 282 | 317 | 0,0277 |
| 50 | 165 | 172 | 0,0266 |
| 60 | 59 | 94 | 0,0298 |

Mittel 0,0264

Da sich in den angeführten Beispielfällen das Absterben in 1—2 Stunden vollzieht, ist die Annahme sehr naheliegend, daß die Widerstandsfähigkeit des einzelnen Individuums zwar um einen Mittelwert schwankt, daß dieser Mittelwert aber selber während der Zeit der Beobachtung keine Änderung erfährt. Ob die Verteilungsfunktion der Widerstandsfähigkeit der verschiedenen Individuen sich ändert, bleibt noch fraglich.

¹⁾ L. c., S. 211, Tabelle 17.

Gehen wir von dem experimentellen Material zu den Beobachtungen in der Natur über, so haben wir nicht nur mit dem Wechsel der Widerstandsfähigkeit, sondern auch mit der der äußeren Schädigungen zu rechnen. Der Charakter der Absterbeordnung wird hierdurch nicht verändert. Fraglich ist nur, ob wir eine Konstanz des Mittelwertes der Widerstandsfähigkeit annehmen dürfen, wenn die Beobachtungszeiten sich anstatt über Stunden, über Tage, Wochen, Jahre erstrecken. Wir werden eine solche Konstanz ganz allgemein nicht erwarten können und werden es als einen seltenen Grenzfall betrachten, wenn das Absterben von Tieren längere Jahre hindurch nach der einfachen Exponentialfunktion erfolgt.

Systematische Beobachtungen an Tieren fehlen hierüber ganz, wir können nur zwei Beispiele anführen, die dafür sprechen (nicht etwa beweisen!), daß sich in Jahren die Widerstandsfähigkeit eines Tieres nicht erheblich zu ändern braucht. Beide Beispiele beziehen sich auf die Altersverteilung gefangener Fische. Ein Netzfang gibt uns eine Stichprobe von dem Altersaufbau einer Fischpopulation. Die Probe kann für die höheren Jahrgänge, d. h. für die größeren Fische, als repräsentativ angesehen werden, während von den jungen, kleinen Fischen ein unbekannter Bruchteil die Netzmaschen passieren kann. Daß ein solcher Netzfehler auch für die besonders alten, großen Fische in Betracht kommen sollte, scheint mir nicht recht glaublich.

Aus den Schollenfängen in der Nordsee ergibt sich nach *Heincke*¹⁾ eine Altersverteilung, die sich vom 4.—14. Lebensjahr der Scholle als eine Exponentialkurve darstellen läßt, in der $\alpha = 0,7$ ist, d. h. die zum Ausdruck bringt, daß jährlich 50% des Bestandes zugrunde gehen. Die folgende Tabelle 3 zeigt die gute Übereinstimmung zwischen Beobachtung und Rechnung²⁾.

Tabelle 3. *Schollen aus der Nordsee.*

| Alter in Jahren | Besetzung des Beobachtungszeitraumes | |
|-----------------|--------------------------------------|------------|
| | berechnet | beobachtet |
| 4 | 200 | 250 |
| 5 | 100 | 100 |
| 6 | 50 | 50 |
| 7 u. 8 | 37,5 | 30 |
| 9 u. 10 | 9,38 | 10 |
| 11—14 | 2,93 | 3 |

Weniger umfangreich ist das Material, das sich aus den Heringsuntersuchungen von *J. Hjort*³⁾ ableiten läßt. Auch hier ist eine Ab-

¹⁾ *Heincke*, Conseil perm. internat. pour l'explor. de la mer. Rapport et Proc. verbaux **15**, 27. 1913.

²⁾ Siehe *Pütter*, Zeitschr. f. allg. Physiologie **19**, 29.

³⁾ *J. Hjort*, Conseil perm. internat. pour l'explor. de la mer. Publicat. de Circonstance 1910, Nr. 53.

nahme der Widerstandsfähigkeit im Laufe der 10 Jahre vom 4.—14. Lebensjahre nicht erkennbar. Wir lassen die Altersklassen der 5- und 9jährigen fort, die zu stark besetzt sind¹⁾, und erkennen aus der folgenden Zusammenstellung (Tabelle 4), daß die Zahl, die die jährliche Sterblichkeit zum Ausdruck bringt, der Faktor α , gleich 0,306 gesetzt werden kann.

Tabelle 4. *Hering.*

| Alter in Jahren | Besetzung im Beobachtungszeitraum | |
|-----------------|-----------------------------------|------------|
| | berechnet | beobachtet |
| 4 | 1400 | 1463 |
| 6 | 761 | 758 |
| 7 | 560 | 577 |
| 8 | 412 | 487 |
| 10 | 221 | 267 |
| 11 | 162 | 148 |
| 12 | 119 | 109 |
| 13. | 88 | 86 |
| 14 | 64,8 | 52 |

Wie wir später sehen werden, liegen starke Gründe zu der Annahme vor, daß die Veränderung der Widerstandsfähigkeit mit der Zeit, die wir kennenlernen werden, auch hier vorhanden ist, daß sie aber so langsam vorschreitet, daß in dem beobachteten Zeitraum erst ein viel besseres statistisches Material sie würde aufdecken können.

Oder die beiden Fälle sind überhaupt anders aufzufassen: Nehmen wir an, die Vernichtung der Fische würde ausschließlich durch den Netzfang bewirkt, dieser aber stelle eine gewaltsame Todesart dar, so käme die Widerstandsfähigkeit gar nicht in Betracht, und in der Exponentialkurve käme nichts anderes zum Ausdruck als die Tatsache, daß die Fische gleichförmig über die Fischgründe verteilt sind, ebenso die Netzzüge, und daß daher für jede Altersklasse jährlich die gleiche Wahrscheinlichkeit besteht, gefangen zu werden.

Jedenfalls ergibt sich, daß wir aus der Altersverteilung von Scholle und Hering in den Netzfängen nichts über die theoretische Lebensdauer dieser Tiere erfahren, denn wenn die Widerstandsfähigkeit wirklich gleich bliebe (im Mittel), so würde bei gleichbleibenden Schädlichkeiten eine Begrenzung der Lebensdauer aus inneren, physiologischen Gründen überhaupt nicht vorhanden sein. Sind aber die Todesfälle dieser Tiere ausschließlich gewaltsame Todesfälle, so können wir aus der Altersverteilung auch nichts über die Veränderungen erfahren, die das Leben zeitlich begrenzen, über die Vorgänge, die wir Altern nennen.

Den Vorgang des Alterns näher zu kennzeichnen, ist die Hauptaufgabe dieser Ausführungen. Es handelt sich dabei nicht um Auseinander-

¹⁾ Begründung bei A. Pütter, l. c., S. 28.

setzungen über das Wesen des Alterns, sondern nur um die Symptome des Alterns¹⁾, und zwar liegt der Schwerpunkt der Betrachtung in der Ermittlung der zahlenmäßigen Verhältnisse, in der Ermittlung der Geschwindigkeit der Vorgänge, die wir Altern nennen.

Die Pathologie kennt ein reiches Tatsachenmaterial über die Veränderungen der Gewebe oder Organe im Laufe des Lebens. Es sei nur an die Pigmentansammlungen im Herzmuskel und in den Ganglienzellen erinnert, die schon in jugendlichen Jahren beginnen und dauernd zunehmen. Diese qualitativen Erfahrungen können wir für unsere Zwecke nur insofern verwerten, als sie uns lehren, daß die Gewebsbestandteile im Laufe des Lebens *stetig* ihre Eigenschaften ändern. Aus den morphologischen Erfahrungen ist nicht zu ersehen, wie der Verlauf dieser Veränderungen zahlenmäßig sich gestaltet. Es ist aus ihnen aber vor allem nicht zu ersehen, ob und inwieweit diese Veränderungen der Ausdruck eines Alterns sind. Unter Altern verstehen wir ja nicht jede Veränderung eines Organismus mit der Zeit, sondern nur solche Veränderungen die *die Wahrscheinlichkeit des Sterbens erhöhen*. Inwieweit die histologisch erkennbaren Veränderungen eine solche Wirkung haben, ist unbekannt.

In bezug auf die physikalischen Eigenschaften der Gewebe liegen die Dinge insofern anders, als wir wenigstens in einem Fall etwas über die quantitative Seite der Veränderungen mit der Zeit angeben können. Es handelt sich um den Nachweis der stetigen Abnahme der Elastizität eines Gewebes, die durch Untersuchung am lebenden Menschen erbracht werden kann.

Das Objekt hierfür ist die Krystalllinse des Auges. Da ihre Elastizität für den Akkommodationsvorgang wesentlich ist, haben wir in dem Umfang der Akkommodationsbreite ein mittelbares Maß der Elastizität. Wie aus der folgenden Tabelle zu ersehen ist, nimmt zwischen dem 15. und 55. Lebensjahr der Umfang der Akkommodation jährlich um 5% ab. Die Abnahme der Elastizität folgt also einem Exponentialgesetz, dessen Faktor $\alpha = 0,05$ ist. Nennen wir y die Akkommodationsbreite im Lebensalter von t Jahren, so ist $y = 12,8 \cdot e^{-0,05(t-15)}$.

12,8 ist die Akkommodationsbreite mit 15 Jahren, und wenn wir von diesem Lebensalter an die Abnahme verfolgen, müssen wir die Zeit von 15 Jahren gleich Null setzen, d. h. das Alter um 15 Jahre vermindern. Wenn mit 60 und mehr Jahren die Übereinstimmung zwischen Beobachtung und Rechnung schlechter wird, so ist zu bedenken, daß bei stark verminderter Elastizität keine direkte Proportionalität zwischen ihr und der Akkommodationsbreite zu erwarten ist, daß diese vielmehr bei noch vorhandener geringer Elastizität gleich Null werden wird.

¹⁾ Siehe *Doms*, Über Altern, Tod und Verjüngung, Zeitschr. f. d. ges. Anat. Abt. 3: Ergebn. d. Anat. u. Entwicklungsgesch. **23**, 250—309. 1921.

Tabelle 5.

| Alter in Jahren | Akkommodationsbreite in Dioptrien | |
|-----------------|---|-----------|
| | beobachtet ¹⁾ | berechnet |
| | $y = 12,8 \cdot e^{-0,05 \cdot (x-15)}$ | |
| 15 | 12,0 | 12,8 |
| 20 | 10,0 | 10,0 |
| 25 | 8,5 | 8,0 |
| 30 | 7,0 | 6,1 |
| 35 | 5,5 | 4,7 |
| 40 | 4,5 | 3,7 |
| 45 | 3,5 | 2,9 |
| 50 | 2,5 | 2,2 |
| 55 | 1,75 | 1,73 |
| 60 | 1,00 | 1,35 |
| 65 | 0,50 | 1,05 |
| 70 | 0,25 | 0,82 |
| 75 | 0,00 | 0,63 |
| 80 | 0,00 | 0,49 |

In diesem Falle läßt sich zwar der stetige, dem Exponentialgesetz folgende Verlauf der Veränderung mit der Zeit zeigen, es läßt sich aber nicht ersehen, ob und in welcher Weise hierdurch die Wahrscheinlichkeit des Todes erhöht wird.

Wir müssen wieder auf den Begriff der Widerstandsfähigkeit oder auf seine Umkehrung, den Begriff der Sterblichkeit bei konstanten Schädigungen, zurückgreifen, wenn wir den Verlauf des Alterns, gemessen durch die Zunahme der Wahrscheinlichkeit des Todes, verfolgen wollen. Dazu ist es aber notwendig, daß wir die Absterbeordnung eines Tieres *unter konstanten Außenbedingungen kennen*.

Als ich im Jahre 1920 meine Untersuchungen über Lebensdauer und Altersfaktor²⁾ veröffentlichte, lag ein derartiges Beobachtungsmaterial nicht vor. Inzwischen sind unsere Kenntnisse durch die Untersuchungen von R. Pearl³⁾ über die Lebensdauer der Tauffliege oder Essigfliege *Drosophila* ganz wesentlich bereichert worden. Die Genauigkeit, mit der wir über die Absterbeordnung der Essigfliege jetzt unterrichtet sind, ist der Vollständigkeit unseres Wissens über die entsprechenden Verhältnisse beim Menschen vergleichbar. In einem Punkte gehen unsere Kenntnisse für die Essigfliege sogar erheblich über das hinaus, was wir vom Menschen wissen: Die Absterbeordnungen für *Drosophila* sind unter konstanten Außenbedingungen ermittelt worden, wie sie nur im Experiment zu verwirklichen sind. Diese Konstanterhaltung der Außen-

¹⁾ Nach C. v. Hess, In v. Graefe-Saemisch's Handbuch der gesamten Augenheilkunde. 2. Aufl. Bd. 8, Kap. 12, S. 247. 1902.

²⁾ Zeitschr. f. allg. Physiol. 19, 9—36. 1920.

³⁾ R. Pearl, Experimental studies on the Duration of life. Americ. naturalist I 55, 481—509. 1921; II 56, 174—187. 1922; III 56, 273—280. 1922; IV 56, 312—321. 1922; V 56, 385—398. 1922; VI 56, 398—405. 1922; VII 57, 15 bis 192. 1923; IX 58, 71—82. 1924.

bedingungen ist bei den normalen Absterbeordnungen der einzige experimentelle Eingriff in den normalen Lebenslauf. Auf eine weitere Vertiefung unserer Kenntnisse, die die Beobachtungen an der Essigfliege gebracht haben, wollen wir erst später eingehen.

Von größtem Einfluß auf die Lebensdauer von *Drosophila* ist die Temperatur, wie das bei einem poikilothermen Tier zu erwarten ist. Geben wir die mittlere Lebensdauer bei 25° C zu 45 Tagen an, so finden wir bei 15° bereits 92, bei 10° aber 120 Tage als mittlere Lebensdauer. Die Beschleunigung der Vollendung des ganzen Lebenskreises des Imago folgt also der R. G. T.-Regel, und Q_{10} ist nahezu 2,0. Alle Zahlen beziehen sich auf die Länge des Imaginallebens, Larven und Puppenleben sind nicht untersucht. Das Material stammt teils aus *T. H. Morgans* Zuchten von *Drosophila melanogaster*, teils von wilden Individuen, die im Sommer 1920 von *Pearl* gesammelt wurden. Zur Aufzucht dienten ganz gleiche Flaschen mit Bananenagar, der mit Hefe besät wird. Alle Versuche sind bei einer konstanten Temperatur von 25° C ausgeführt.

Es wurden teils täglich, teils nur alle 3 oder 6 Tage die abgestorbenen Tiere gezählt. Der Wert der einzelnen Serien ist recht verschieden, entsprechend der sehr verschiedenen Individuenzahl, deren Absterben beobachtet wurde. Das Urmaterial, das aus diesen Zählungen gewonnen wurde, ist nach genau den gleichen Gesichtspunkten verarbeitet, wie sie in der Statistik, die sich mit dem Menschen beschäftigt, üblich sind. Es werden zur Kennzeichnung der Absterbeordnung drei Größen angegeben: die Zahl der Überlebenden (die l_x -Reihe), die Sterblichkeit, d. h. die Zahl derer, die von 1000 Tieren im Alter x im Laufe eines Tages sterben (die q_x -Reihe) und endlich die wahrscheinliche Lebensdauer oder Lebenserwartung zur Zeit x (die e_x -Reihe). Die Berechnung aller dieser Größen aus dem Urmaterial bedeutet gleichzeitig eine Ausgleichung der Zufälligkeiten der Beobachtung, so daß die drei genannten Reihen bereits ein korrigiertes Material darstellen. In diesen Korrekturen steckt aber keinerlei spezifische Annahme über die Vorgänge, um die es sich handelt, sie stellen lediglich die Anwendung von Interpolationsformeln dar, und die Werte, die aus den Ausgleichsrechnungen hervorgehen, haben die Bedeutung wahrscheinlichster Werte.

Wie ich schon früher auseinandergesetzt habe¹⁾, ist die mittlere Lebensdauer oder Lebenserwartung ein Wert, der vom biologischen Standpunkte aus wenig Belang hat. Er ist ein rein statistischer Begriff, der in nicht sehr vollkommener Weise den Charakter der Absterbeordnung zum Ausdruck bringt. Wir wollen uns dementsprechend im folgenden mit den e_x -Reihen der *Pearl*schen Arbeiten nicht beschäftigen. Es scheint mir aber doch wichtig, darauf hinzuweisen, daß *Pearl* die Genauigkeit seiner Zahlenangaben weit überschätzt. Die wahrscheinlichen

¹⁾ L. c., S. 11.

Fehler, die er bei den mittleren Lebensdauern angibt, gehen zum Teil bis auf Bruchteile eines Tages hinunter. So findet sich z. B. die Angabe¹⁾, die mittlere Lebensdauer von 2992 normalen Tieren sei $51,60 \pm 0,16$ Tage, die von 1338 Tieren, die im Laufe ihres Lebens ein oder mehrere Male mit Äther betäubt wurden, sei $49,78 \pm 0,25$. Hieraus zieht *Pearl* den Schluß, daß ein — wenn auch geringer — bezeichnender Unterschied in der Lebensdauer beider Gruppen nachweisbar sei.

Dieser Schluß ist methodisch unrichtig. Den Grund des Irrtums aufzuzeigen, lohnt, da es sich um einen Fehler handelt, der vielfach begangen wird. Rechnerisch ist die Zahl für den wahrscheinlichen Fehler auf ganz richtigem Wege gewonnen, denn sie leitet sich aus der Theorie der unsystematischen Beobachtungsfehler her. Sachlich aber spielen hier die *systematischen Fehler* eine ganz entscheidende Rolle. Das Material, das zu den angeführten Mittelwerten geführt hat, ist gewonnen durch Beobachtung der abgestorbenen Tiere in Abständen von 5 Tagen (wenigstens gibt die Tabelle 1 auf S. 277 nur solche Zahlen). Dann beträgt der mittlere systematische Fehler bei der Feststellung jedes Todesmomentes 2,5 Tage. Nehmen wir den günstigen Fall an, daß der Beginn des Lebens, d. h. die Zeit des Schlüpfens aus der Puppe, durch tägliche Beobachtung festgestellt und dementsprechend mit einem systematischen Fehler von 0,5 Tagen behaftet sei, so beträgt der mittlere Fehler der Bestimmung der ganzen Lebensdauer 2,55 Tage. Durch Häufung der Beobachtungen kann man zwar die unsystematischen Fehler immer weiter verkleinern, kann aber nicht aus Beobachtungen, die mit einem erheblichen systematischen Fehler behaftet sind, Beobachtungen von beliebiger Genauigkeit ableiten. Was hätten denn alle Verfeinerungen unserer Untersuchungsmethoden, die doch Verkleinerung der systematischen Fehler bezwecken, für einen Sinn, wenn eine Häufung mit ungenauen Methoden zu eben so genauen Resultaten führten! Die einzelnen Beobachtungsreihen bei *Pearl* sind in bezug auf ihre systematischen Fehler sehr verschiedenwertig. Davon kommt aber in den Fehlerangaben der mittleren Lebensdauern nichts zum Ausdruck. In den besten Serien liegen tägliche Beobachtungen vor. Der systematische Fehler der Mittelwerte ist dann 0,71 Tage. Bei längeren Zwischenräumen der Bestimmung wachsen die Fehler in folgender Weise:

| Beobachtung in Perioden von | systematischer Fehler |
|-----------------------------|-----------------------|
| 2 Tagen | 1,42 Tage |
| 3 „ | 2,12 „ |
| 4 „ | 2,83 „ |
| 5 „ | 3,53 „ |
| 6 „ | 4,25 „ |

¹⁾ Americ. naturalist 56, 278.

Wenn *Pearl* in seinen e_x -Reihen die Lebenserwartung bis auf Zehntel eines Tages angibt, so ist das gerechtfertigt, wenn die Beobachtungen über das Absterben täglich gemacht werden, dagegen hat eine Angabe von solcher Genauigkeit keinen Sinn, wenn der Fehler der einzelnen Beobachtung mehr als einen Tag beträgt. Die Angabe in Hundertstel eines Tages hat in keinem der vorliegenden Fälle Sinn. Ein Hundertstel Tag sind 14,4 Min. Es erscheint fraglich, ob die Feststellung des Todes bei der Essigfliege überhaupt mit einer solchen Genauigkeit möglich ist, ausgeführt ist sie jedenfalls nicht. Es ist nicht ungefährlich, die Zahlenangaben so zu gestalten, daß sie den Eindruck einer Genauigkeit erwecken, die tatsächlich nicht vorhanden ist, ja vielleicht gar nicht vorhanden sein kann. Arge Täuschungen über den wirklichen Wert solcher Angaben sind dann kaum zu vermeiden.

So bedürfen die Untersuchungen *Pearls* und seiner Schüler über die Vererbung der Lang- oder Kurzlebigkeit dringend der kritischen Betrachtung mit Rücksicht auf die systematischen Fehler.

Die erste Frage, auf die uns die Beobachtungen an *Drosophila* Antwort geben sollen, ist die nach dem Verlauf des Alterns. Da die äußeren Bedingungen streng gleich gehalten werden, stellt die Zunahme der Sterblichkeit mit der Zeit unmittelbar die Abnahme der Widerstandsfähigkeit dar, die der bezeichnende Ausdruck des Alterns ist.

Tabelle 6.

Sterblichkeit von ♂ von *Drosophila* Wildform. (*Pearl*, l. c., I, S. 494). $q_x = 5,8 e^{0,0404}$

| Tag | Sterblichkeit | |
|-----|---------------|-----------|
| | beobachtet | berechnet |
| 10 | 10,6 | 8,7 |
| 20 | 13,9 | 13,0 |
| 30 | 20,2 | 19,3 |
| 40 | 30,5 | 28,9 |
| 50 | 45,8 | 43,0 |
| 60 | 67,3 | 66,5 |
| 70 | 96,1 | 99,0 |
| 80 | 133,6 | 150,0 |
| 90 | 180,4 | 217,0 |

Tabelle 7.

Sterblichkeit von ♂ der *Drosophila* Wildform, Inzuchtlinie 107 (*Pearl*, l. c., IX, S. 75)

$$q_x = 1,52 e^{0,0695x}$$

| Tag | Sterblichkeit | |
|-----|---------------|-----------|
| | beobachtet | berechnet |
| 10 | 3,5 | 3,0 |
| 20 | 7,9 | 6,1 |
| 30 | 15,1 | 12,2 |
| 40 | 29,1 | 24,4 |
| 50 | 56,9 | 48,8 |
| 60 | 109,2 | 97,6 |
| 70 | 199,4 | 195,2 |
| 80 | 338,7 | 390,4 |

Es zeigt sich (s. Tabelle 6 und 7), daß die Sterblichkeit eine Exponentialfunktion der Lebensdauer ist. In den ersten 10—20 Lebenstagen ist die beobachtete Sterblichkeit etwas geringer, als der Rechnung entspricht, vom 20. bis 70. oder 80. Lebenstage stimmen Beobachtung und Berechnung in recht befriedigender Weise miteinander überein, für die letzten Lebenstage, die über 80 hinausgehen, ist die Übereinstimmung wieder schlechter. Die größten Abweichungen zwischen Beobachtung und Berechnung liegen gerade in den Abschnitten, in denen die Beobachtungen selber mit den größten Fehlern behaftet sind, denn in den ersten Lebenstagen ist die Zahl der beobachteten Todesfälle im ganzen sehr gering, da die Sterblichkeit gering ist, in den letzten Lebenstagen ist sie ebenfalls gering, da nur ein kleiner Teil der Individuen dann noch am Leben ist. Die Zeit vom 20.—70. oder 80. Lebenstage umfaßt in den beiden Beispielsfällen, die in der folgenden Zusammenstellung gebracht werden, die Zeit, in der von 1000 Tieren 782 bzw. 892 Tiere absterben. Für die Masse der Tiere erweist sich also das Altern als ein Vorgang, der der einfachen Gesetzmäßigkeit folgt:

$$q_x = a \cdot e^{\beta t}$$

Wenn q_x die Sterblichkeit zur Zeit x , t die Zeit, β den Alternsexponenten und a die Sterblichkeit zur Zeit $t = 0$ bedeutet. Da die Widerstandsfähigkeit R den reziproken Wert der Sterblichkeit (q_x) darstellt, können wir ihre Abnahme mit der Zeit schreiben:

$$R_x = \frac{1}{a} \cdot e^{-\beta t},$$

und erschen daraus, daß das Altern hier nach dem gleichen Gesetz verläuft, wie die Abnahme der Elastizität der Linse des menschlichen Auges.

Die beiden Beispielsfälle beziehen sich auf verschiedenartiges Material. Der erste Fall umfaßt das Absterben von 4586 Männchen der Wildform von *Drosophila*, der zweite das Absterben von 1407 Männchen einer Inzuchtlinie (Nr. 107), die aus einem Geschwisterpaar der Wildformen gezogen ist. Die mittlere Geschwindigkeit des Alterns ist im 1. Falle durch die Zahl $\beta = 0,0404$ gemessen, im 2. durch $\beta = 0,0695$. Dem kleineren Alternsexponenten entspricht eine größere Sterblichkeit für $t = 0$, sie beträgt auf 1000 Tiere 5,8, dem größeren Alternsexponenten entspricht die kleinere Anfangssterblichkeit 1,52. Die gemischte Population der Wildform hat also zu Beginn eine geringe Widerstandsfähigkeit (größere Sterblichkeit), aber diese geringe Widerstandsfähigkeit erfährt mit der Zeit eine geringere prozentuale Abnahme als die größere Widerstandsfähigkeit, mit der die Inzuchtlinie beginnt. Wir werden auf diese Beziehung zwischen anfänglicher Widerstandsfähigkeit und Änderung der Widerstandsfähigkeit mit der Zeit noch zurückkommen.

Bevor wir die vollständige Analyse der Absterbeordnung der Essigfliegen versuchen, muß noch untersucht werden, welche Rolle gewaltsame Todesfälle bei diesen Tieren spielen, denn nur, falls sie der Menge nach ganz zurücktreten, ist unsere Begriffsbildung den Vorgängen angeglichen. *Pearl* zeigt, daß in der Tat gewaltsame, zufällige Todesfälle keine merkliche Rolle spielen. Es kommt als zufällige Todesursache das Ertrinken in der Flüssigkeit in Betracht, die sich gelegentlich auf der Oberfläche der Nahrung ansammelt. In parallelen Reihen, in denen Kulturen mit und ohne Flüssigkeitsansammlungen verglichen wurden, ergab sich kein Unterschied. *Pearl* gibt als mittlere Lebensdauer normaler Fliegen mit Flüssigkeit $46,91 \pm 0,75$, ohne Flüssigkeit $43,80 \pm 0,73$ an. Die mittleren Fehler sind aber tatsächlich viel größere, da die toten Tiere nur alle 6 Tage gezählt wurden. Richtig würde es sein, anzugeben 47 ± 3 und 44 ± 3 .

Ähnlich liegen die Dinge für Stummelflügler. *Pearl* gibt als mittlere Lebensdauer an: mit Flüssigkeit $20,58 \pm 0,42$, ohne Flüssigkeit $20,10 \pm 0,40$. Hier wurden die Toten aller 3 Tage bestimmt, und es wäre daher besser zu setzen:

$$20,6 \pm 1,5 \text{ und } 20,1 \pm 1,5.$$

Jedenfalls besteht kein Unterschied zwischen beiden Reihen.

Wir haben nunmehr die Grundlagen, die es ermöglichen, die Form des Gesetzes anzugeben, nach dem sich die Zahl der Überlebenden mit der Zeit verringert.

Die einfache Annahme, nach der bei *konstanter* Widerstandsfähigkeit sich die Zahl der Überlebenden nach der Exponentialfunktion

$$y = A \cdot e^{-\alpha t}$$

verringern sollte, wenn y die Zahl der Überlebenden zur Zeit t , A die Zahl der Überlebenden für $t = 0$ und α den Vernichtungsfaktor bedeutet, ist nicht hinreichend, die Gleichung muß vielmehr der Beobachtungstatsache Rechnung tragen, daß sich die Widerstandsfähigkeit mit der Zeit ändert, daß sie nach einem Exponentialgesetz abnimmt. Um dieser Forderung zu genügen, hatte ich¹⁾ eine Gleichung von der Form

$$y = A \cdot e^{-kt} \cdot e^{k't} \quad (2)$$

vorgeschlagen und mit ihrer Hilfe in der Tat eine recht befriedigende Übereinstimmung zwischen der beobachteten und berechneten Überlebens tafel für den Menschen erreicht. Wie *Küpfmüller*²⁾ gezeigt hat, liegt aber, mathematisch betrachtet, dieser Gleichung ein verwickelteres Gesetz des Alterns zugrunde. Während wir aus der Beobachtung an *Drosophila* ableiten konnten, daß die Widerstandsfähigkeit R durch die Gleichung

¹⁾ Zeitschr. f. allg. Physiol. **19**, 9—36. 1920.

²⁾ Naturwissenschaften **9**, 25—31. 1921.

$$R = \frac{e^{-\beta t}}{\alpha}$$

dargestellt wird, würde nach meiner Gleichung

$$R = \frac{e^{-\beta t}}{1 + \beta t} \text{ sein.}$$

Küpfmüller hat nun unter der Annahme des einfachen Alternsgesetzes, wie es sich bei *Drosophila* nachträglich bewährt hat, die Gleichung abgeleitet, durch die die jeweilige Zahl der Überlebenden ausgedrückt wird. Seine außerordentlich feinen, wertvollen Ausführungen können hier nicht in extenso wiedergegeben werden. Es mag genügen, festzustellen, daß, von dem Grundgedanken meiner Untersuchung über die Absterbeordnung ausgehend, *Küpfmüller* zunächst zu einer Gleichung gelangt, nach der die Absterbeordnung durch drei Größen gekennzeichnet ist: durch den Vernichtungsfaktor, den Alternsexponenten und die obere Altersgrenze. Weiter aber zeigt er, daß die obere Altersgrenze für den Verlauf der Absterbeordnung nur in den allerletzten Zeitabschnitten, die dieser Grenze naheliegen, von Einfluß ist, daß es also völlig hinreicht, die Absterbeordnung nur durch die zwei Faktoren: den Vernichtungsfaktor und den Alternsexponenten, zu definieren, wie ich das vorgeschlagen habe.

Die Verknüpfung dieser beiden Kennzahlen der Absterbeordnung ergibt sich aus der streng abgeleiteten, indem die obere Altersgrenze gleich ∞ gesetzt wird. Die einfache Absterbeformel *Küpfmüllers* lautet:

$$y = A_1 \cdot e^{-\gamma \cdot e^{\beta t}}. \quad (3)$$

Hierin bedeutet y die Zahl der Überlebenden zur Zeit t , A ist die Zahl zu Anfang der Beobachtung, $A_1 = A \cdot e^{\gamma}$.

Der Faktor γ ist bestimmt durch die Gleichung $\gamma = \frac{P}{R_0 \cdot \beta}$, in der β den Alternsexponenten bedeutet, P das Maß für die äußeren Schädlichkeiten, R_0 das Maß für die Widerstandsfähigkeit zur Zeit $t = 0$. Da der Vernichtungsfaktor durch das Verhältnis $\frac{P}{R_0}$ gemessen wird, so folgt aus

$$\gamma = \frac{P}{R_0 \cdot \beta}$$

$$\frac{P}{R_0} = \gamma \cdot \beta.$$

Für die Anwendung dieser Gleichung auf eine bestimmte empirisch gefundene Sterbetafel gibt *Küpfmüller* eine äußerst bequeme Rechenanweisung, die ich wörtlich mitteile¹⁾: „Man entnehme aus der gegebenen

¹⁾ Naturwissenschaften 9, 28. 1921.

Sterbetafel zu zwei Werten von t , t_1 und t_2 , die so beschaffen sind, daß $2 t_1 = t_2$; die zugehörigen y_1 und y_2 (gegebenenfalls durch graphische oder rechnerische Interpolation). Dann soll sein

$$\begin{aligned} y_1 &= A e^{\gamma(1 - e^{\beta t_1})} \\ y_2 &= A e^{\gamma(1 - e^{\beta t_2})} \end{aligned}$$

Setzt man $e^{\beta t_1} = u$, so erhält man leicht

$$\begin{aligned} \log \frac{A}{y_1} &= \gamma(u - 1) \log e \\ \log \frac{A}{y_2} &= \gamma(u^2 - 1) \log e \end{aligned}$$

durch Division

$$\begin{aligned} u + 1 &= \frac{\log \frac{A}{y_2}}{\log \frac{A}{y_1}} \\ e^{\beta t_1} &= \frac{\log \frac{y_1}{y_2}}{\log \frac{A}{y_1}} \end{aligned}$$

Hieraus kann man sofort β ermitteln. Weiterhin ergibt sich:

$$\gamma = \frac{2,303 \log \frac{A}{y_1}}{e^{\beta t_1} - 1} \text{ „}$$

Um das Rechenverfahren zu erläutern, bringe ich hier für einen Fall die Urtabelle, die für die Sterbetafel berechnet wurde. Die Tab. 8 enthält die Zahlen y_1 und y_2 der Überlebenden für die Zeiten t_1 (erster Stab) und $2 \cdot t_1$ und dann die für die Rechnung erforderlichen Größen. Vom 24. bis zum 96. Tage erhalten wir derart 25 Werte für β , γ und $\beta \cdot \gamma$. Aus ihnen wird der Mittelwert und der mittlere Fehler des Mittelwertes berechnet.

In dem Beispielsfall ist $\beta = 0,0404 \pm 0,00032$, der mittlere Fehler des Mittelwertes beträgt also nur 0,8%. Wir finden $\gamma = 0,154 \pm 0,0031$, also einen mittleren Fehler von 2% und endlich $\beta \cdot \gamma = 0,0062 \pm 0,00013$.

Wie genau sich der Verlauf der Sterbetafel, der mit diesen Konstanten berechnet ist, den beobachteten Zahlen anschmiegt, zeigt Tab. 9. Ich habe der Raumerparnis wegen nur für Intervalle von 5 Tagen die Werte angegeben. Als beobachtete Zahlen sind sowohl die unkorrigierten wie die korrigierten Werte nach *Pearl* aufgeführt. Die Tab. 9 lehrt überzeugend, daß sich mit der Gleichung, die die Zahl der Überlebenden als Funktion der beiden Größen darstellt, die wir als

Tabelle 8. Berechnung der Konstanten einer Absterbeordnung von *Drosophilamelanogaster* Wildform., gemischte Population, 4586 ♂. Zahlen nach Pearl. l. c. I. 494.

| t_1 | y_1 | y_2 | $\log y_1$ | $\log y_2$ | $\log \frac{y_1}{y_2}$ | $\log \frac{A}{y_1}$ | $e \beta t_1$ | β | γ | $\beta \cdot \gamma$ |
|-------|-------|-------|------------|------------|------------------------|----------------------|---------------|---------|----------|----------------------|
| 24 | 765 | 402 | 2,8831 | 2,5999 | 0,2832 | 0,1169 | 2,423 | 0,0370 | 0,190 | 0,00702 |
| 25 | 753 | 368 | 2,8768 | 2,5599 | 0,3169 | 0,1232 | 2,572 | 0,0379 | 0,180 | 0,00682 |
| 26 | 740 | 334 | 2,8704 | 2,5159 | 0,3545 | 0,1296 | 2,735 | 0,0389 | 0,172 | 0,00670 |
| 27 | 727 | 301 | 2,8645 | 2,4579 | 0,4066 | 0,1355 | 3,000 | 0,0406 | 0,156 | 0,00634 |
| 28 | 714 | 269 | 2,8585 | 2,4116 | 0,4469 | 0,1415 | 3,158 | 0,0410 | 0,151 | 0,00620 |
| 29 | 701 | 238 | 2,8500 | 2,3560 | 0,4940 | 0,1500 | 3,293 | 0,0410 | 0,152 | 0,00623 |
| 30 | 687 | 209 | 2,8432 | 2,2900 | 0,5532 | 0,1568 | 3,528 | 0,0420 | 0,143 | 0,00600 |
| 31 | 673 | 181 | 2,8338 | 2,2175 | 0,6163 | 0,1662 | 3,708 | 0,0420 | 0,142 | 0,00598 |
| 32 | 659 | 156 | 2,8254 | 2,1584 | 0,6670 | 0,1746 | 3,820 | 0,0421 | 0,143 | 0,00602 |
| 33 | 645 | 132 | 2,8182 | 2,0755 | 0,7427 | 0,1818 | 4,084 | 0,0430 | 0,138 | 0,00593 |
| 34 | 630 | 110 | 2,8082 | 1,9912 | 0,8170 | 0,1918 | 4,259 | 0,0425 | 0,135 | 0,00575 |
| 35 | 615 | 91 | 2,8035 | 1,9294 | 0,8741 | 0,1965 | 4,448 | 0,0425 | 0,132 | 0,00561 |
| 36 | 600 | 74 | 2,7910 | 1,8573 | 0,9337 | 0,2090 | 4,467 | 0,0416 | 0,139 | 0,00580 |
| 37 | 584 | 59 | 2,7803 | 1,7559 | 1,0244 | 0,2197 | 4,662 | 0,0415 | 0,138 | 0,00572 |
| 38 | 569 | 47 | 2,7664 | 1,6532 | 1,1132 | 0,2336 | 4,765 | 0,0410 | 0,142 | 0,00583 |
| 39 | 553 | 36 | 2,7566 | 1,5441 | 1,2125 | 0,2434 | 5,002 | 0,0412 | 0,140 | 0,00577 |
| 40 | 536 | 28 | 2,7396 | 1,4314 | 1,3082 | 0,2604 | 5,023 | 0,0405 | 0,149 | 0,00604 |
| 41 | 520 | 21 | 2,7275 | 1,3222 | 1,4053 | 0,2725 | 5,156 | 0,0402 | 0,150 | 0,00603 |
| 42 | 503 | 15 | 2,7168 | 1,1761 | 1,5407 | 0,2832 | 5,440 | 0,0405 | 0,147 | 0,00596 |
| 43 | 487 | 11 | 2,6972 | 1,0792 | 1,6180 | 0,3028 | 5,343 | 0,0390 | 0,160 | 0,00623 |
| 44 | 470 | 8 | 2,6803 | 0,9542 | 1,7261 | 0,3197 | 5,399 | 0,0385 | 0,166 | 0,00639 |
| 45 | 453 | 5 | 2,6599 | 0,6990 | 1,9609 | 0,3401 | 5,765 | 0,0390 | 0,164 | 0,00640 |
| 46 | 436 | 3 | 2,6425 | 0,6021 | 2,0404 | 0,3575 | 5,708 | 0,0379 | 0,175 | 0,00661 |
| 47 | 419 | 2 | 2,6201 | 0,3010 | 2,3191 | 0,3799 | 6,110 | 0,0387 | 0,171 | 0,00660 |
| 48 | 402 | 1 | 2,5999 | 0,0000 | 2,5999 | 0,4001 | 6,499 | 0,0393 | 0,167 | 0,00657 |

$A = 1000$; $\beta = 0,0404 \pm 0,00032$; $\beta\gamma = 0,0062 \pm 0,00013$; $A_1 = 1166,5$;
 $\gamma = 0,154 \pm 0,0031$; $y = 1166,5 \cdot e^{-0,154 \cdot e^{0,0404t}}$.

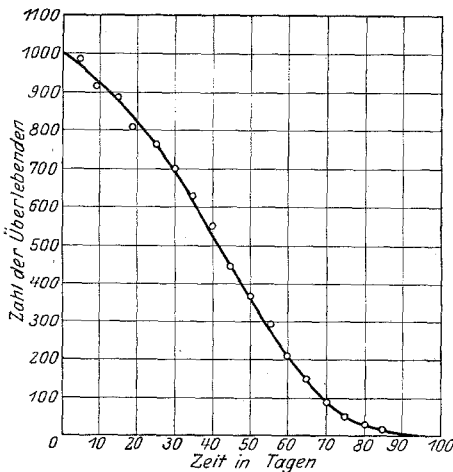


Abb. 1.

Vernichtungsfaktor und Alterns-
 exponent bezeichnet haben, die
 Beobachtungstatsachen mit einer
 Genauigkeit darstellen lassen,
 die der Beobachtungsgenauigkeit
 vollkommen entspricht. Wie
 Abb. 1 zeigt, unterscheiden sich bei
 einer Darstellung in dem ge-
 wählten Maßstabe die beobach-
 tete und berechnete Kurve
 nicht merklich. Die ausgezo-
 gene Linie verbindet die berech-
 neten Werte, die mit Kreisen
 umgebenen Punkte stellen die
 beobachteten (ausgeglichenen)
 Werte dar.

Tabelle 9.
Absterbeordnung der Männchen von Drosophila Wildform, gemischte Population.
 4586 Tiere.

| Lebensdauer in Tagen | Überlebende | | |
|-------------------------|-------------|------------------------------|--|
| | beobachtet | ausgeglichene Beobachtung | Überlebende berechnet mit $\beta = 0,0404$ $\gamma = 0,154$ |
| 5 | 964 | 962 | 964 |
| 10 | 911 | 914 | 915 |
| 15 | 863 | 865 | 870 |
| 20 | 810 | 811 | 810 |
| 25 | 753 | 753 | 764 |
| 30 | 697 | 687 | 700 |
| 35 | 636 | 615 | 625 |
| 40 | 549 | 536 | 550 |
| 45 | 457 | 453 | 447 |
| 50 | 363 | 368 | 367 |
| 55 | 271 | 285 | 293 |
| 60 | 195 | 209 | 209 |
| 65 | 132 | 143 | 142 |
| 70 | 85 | 91 | 87 |
| 75 | 54 | 53 | 47,5 |
| 80 | 27 | 28 | 24,5 |
| 85 | 14 | 13 | 7,2 |
| 90 | 5 | 5 | 5,0 |
| 95 | 2 | 2 | 0,9 |

Es dürfte wenige Fälle geben, in denen sich ein Lebensvorgang so gut durch eine einfache und sinnvolle Gleichung darstellen läßt.

Unter den Versuchsreihen, die *Pearl* durchgeführt hat, finden sich 6, bei denen die Zahl der (normalen) Tiere, die unter möglichst günstigen Lebensbedingungen gehalten wurden, in der einzelnen Serie 1000 erreicht oder übertrifft. Rechnen wir für jede die Kennzahlen der Sterbeordnung, die Werte β und $\beta \cdot \gamma$ aus, so erhalten wir die Zahlen der folgenden Tab. 10, in der auch noch eine 7. Serie mit nur 265 Tieren aufgenommen ist. Ein Blick auf die zusammengehörigen Werte von β und $\beta \cdot \gamma$ zeigt sogleich, daß sie beide in einer deutlichen Beziehung zueinander stehen, in der Weise, daß den höheren Werten von β die niederen von $\beta \cdot \gamma$ entsprechen. Dieses Verhältnis war uns schon bei dem Vergleich der beiden oben als Beispiele herangezogenen Serien aufgefallen.

Tabelle 10.

| Serie | Pearl | | Material | β | γ | $\beta \cdot \gamma$ |
|-------|-------|----------|----------|---------|----------|----------------------|
| A | I | Table II | 4586 ♂ | 0,0404 | 0,154 | 0,0062 |
| B | I | " III | 5426 ♀ | 0,0385 | 0,190 | 0,0073 |
| E | I | " VI | 265 | 0,0585 | 0,055 | 0,0033 |
| H | IX | " II | 1407 ♂ | 0,0695 | 0,0252 | 0,00176 |
| I | IX | " III | 1415 ♀ | 0,0601 | 0,0343 | 0,00206 |
| M | V | " I | 946 | 0,0469 | 0,0834 | 0,00392 |
| N | V | " V | 1013 | 0,0401 | 0,244 | 0,0098 |

Um es zahlenmäßig zu erfassen, kann man sich durch eine graphische Darstellung (s. Abb. 2) überzeugen, daß die Werte von $\beta \cdot \gamma$ bei steigendem β zuerst rasch, dann langsamer fallen. Wenn man β als Abszisse und $\log \beta \cdot \gamma$ als Ordinate wählt, liegen die Werte der Logarithmen recht nahe auf einer Geraden. Zur genaueren Feststellung der zahlenmäßigen Beziehungen kann demnach die Korrelationsrechnung dienen, wenn man sie zwischen β und $\log \beta \cdot \gamma$ oder praktisch $\log (10\,000 \beta \cdot \gamma)$ durchführt. Es zeigt sich, daß der Korrelationskoeffizient (das Abhängigkeitsmaß) beider Werte $r = -0,95 \pm 0,038$ beträgt, d. h. daß eine sehr enge Korrelation zwischen beiden Größen besteht. Der

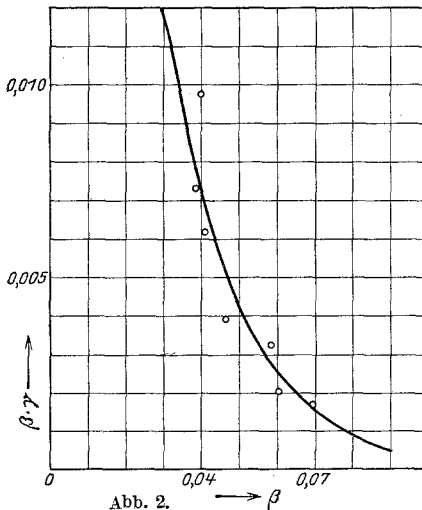


Abb. 2.

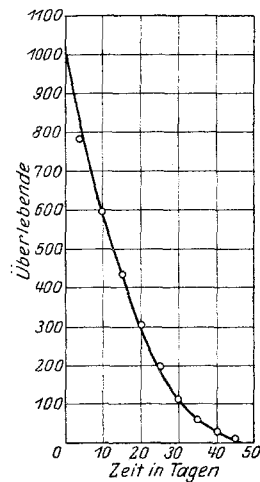


Abb. 3.

Regressionskoeffizient b_{21} beträgt 21,8, d. h. wenn der Wert von β um 0,01 wächst, nimmt der Wert $\log (10\,000 \beta \cdot \gamma)$ um 0,218 ab.

Es ergeben sich dann die folgenden Wertpaare von β und $\beta \cdot \gamma$, die zueinander gehören:

| | |
|----------------|---------------------------------|
| $\beta = 0,03$ | $\beta \cdot \gamma = 0,01185$ |
| $\beta = 0,04$ | $\beta \cdot \gamma = 0,00719$ |
| $\beta = 0,05$ | $\beta \cdot \gamma = 0,00435$ |
| $\beta = 0,06$ | $\beta \cdot \gamma = 0,002635$ |
| $\beta = 0,07$ | $\beta \cdot \gamma = 0,001634$ |

Abb. 2 zeigt die Lage der beobachteten Werte von $\beta \cdot \gamma$ im Verhältnis zu der berechneten Linie, die ausgezogen ist. In Worten ausgedrückt sagt diese Beziehung: Je größer die anfängliche (maximale) Widerstandsfähigkeit ist, desto rascher nimmt sie mit dem Alter ab. Diese Formulierung gilt zunächst nur für den Vergleich von Versuchen mit normalen Exemplaren von *Drosophila*.

Diese normalen Tiere stammen aus vier Zuchten, nämlich 3 von *T. H. Morgan* bezogenen, die bezeichnet werden als: „Old Falmouth“,

„New Falmouth“, „Sepia“ und aus einer Wildform, die *Pearl* gefangen hat. Diese Zucht wird als „Eagle Point“ bezeichnet. Alle 4 Zuchten enthalten nur langflüglige Tiere. Daneben wurden eine Anzahl von Versuchen mit einer Zucht von *Morgan* gemacht, die als „Quintuple“ bezeichnet wird. Ihr auffälligstes Merkmal ist die Verkümmern der Flügel.

Die Absterbeordnungen dieser Stummelflügligen zeigen höchst bemerkenswerte Abweichungen von denen der Langflügligen.

Die Genauigkeit der Beobachtungen ist geringer als bei den Langflügligen, da auch die größte Serie noch nicht 1000 Tiere umfaßt.

Immerhin muß die Übereinstimmung zwischen Beobachtung und Rechnung als sehr befriedigend bezeichnet werden, wie Tab. 11 und Abb. 3 zeigen.

Tabelle 11.

Absterbeordnung der Weibchen von Drosophila. Stummelflügelform. 906 Tiere.

| Lebensdauer in Tagen | Überlebende beobachtet | ausgeglichene Überlebende Beobachtung | Überlebende berechnet mit $\beta = 0,032; \gamma = 1,32$ |
|-------------------------|---------------------------|---|--|
| 5 | 849 | 826 | 790 |
| 10 | 586 | 624 | 600 |
| 15 | 412 | 436 | 437 |
| 20 | 287 | 287 | 302 |
| 25 | 195 | 181 | 193 |
| 30 | 115 | 110 | 117 |
| 35 | 65 | 63 | 64 |
| 40 | 26 | 30 | 32 |
| 45 | 10 | 10 | 14,8 |
| 50 | 3 | 1 | 5,3 |

Aus der Durchrechnung von 5 Versuchsserien, die *Pearl* mit Stummelflüglern durchgeführt hat, ist wieder deutlich zu ersehen, daß den höheren Werten von β die kleineren von $\beta \cdot \gamma$ entsprechen (s. Tab. 12).

Tabelle 12.

| Serie | Pearl | Material | a) β | b) γ | c) $\beta\gamma$ | d) $\beta \cdot \gamma$ normal zu β | e.d) |
|-------|-----------|----------|---------------|----------------|---------------------|---|------|
| D | I Table V | 906 ♀ | 0,0320 | 1,320 | 0,0424 | 0,0110 | 3,85 |
| C | I „ IV | 854 ♂ | 0,0333 | 1,504 | 0,0500 | 0,0103 | 4,85 |
| K | IX „ I | 456 ♂ | 0,0438 | 1,155 | 0,0505 | 0,0061 | 8,25 |
| L | IX „ I | 524 ♀ | 0,0450 | 0,607 | 0,0273 | 0,0057 | 4,80 |
| F | I „ VI | 274 | 0,0632 | 0,303 | 0,0192 | 0,0023 | 8,35 |

Von ganz besonderer Bedeutung ist die Frage, worauf das wesentlich raschere Absterben der Stummelflügliger beruht. Es gibt ja offenbar zwei Möglichkeiten, die sich übrigens nicht ausschließen. Das Absterben kann rascher erfolgen, weil das Altern rascher vor sich geht oder weil

die maximale Widerstandsfähigkeit geringer ist, natürlich ist auch eine Kombination beider Einflüsse möglich.

Vergleichen wir zunächst die Alternsexponenten der Normaltiere mit denen der Stummelflüger, so ergibt sich, daß sie ganz gleich sind. In den 7 normalen Serien fanden wir Werte von β , die zwischen 0,0385 und 0,0695 lagen, bei den Stummelflüglern schwankt β in den 5 Serien zwischen 0,032 und 0,0632. Das Altern erfolgt demnach bei ihnen nicht rascher als bei den Normaltieren. Der Unterschied muß demnach in den Vernichtungsfaktoren liegen, in den Werten $\beta \cdot \gamma$. Aus den Erörterungen über die Korrelation zwischen β und $\beta \cdot \gamma$ wissen wir, welcher Vernichtungsfaktor einem bestimmten β bei den Normaltieren entspricht. Diese Werte sind in Tab. 12 unter d aufgeführt. Der letzte Stab der Tabelle (c:d) zeigt nun klar, worin der Unterschied der Stummelflüger gegenüber den normalen besteht: Die Widerstandsfähigkeit beträgt bei ihnen im Mittel nur $\frac{1}{6}$ jener, die den Normaltieren gegenüber den gleichen Außenbedingungen zukommt. Es ist also eine „angeborene Lebensschwäche“, nicht ein abnorm rasches Altern, was das raschere Sterben in diesem Falle herbeiführt.

Zur Beantwortung der Frage, wodurch diese geringe Widerstandsfähigkeit bedingt ist, liefert *Pearl* einiges Material. In einer Versuchsreihe wird das Absterben von 514 normalen Fliegen im Vergleich zu 519 Exemplaren untersucht, denen die Flügel abgeschnitten worden waren. Es tritt nach diesem Eingriff kein erheblicher Unterschied im Verlauf des Absterbens hervor. Es ist also nicht die mangelnde Funktion der Flügel, durch die die große Sterblichkeit jener Tiere bedingt ist, die Stummelflügel ererbt hatten.

Auch in der Geschwindigkeit des Stoffwechsels liegt kein Unterschied zwischen normalen und stummelflügligen Tieren vor, wie daraus hervorgeht, daß die Zeiten, in denen die Tiere verhungern, für beide Typen gleich sind.

Es handelt sich bei der geringen Widerstandsfähigkeit um eine vererbte Eigenschaft, die anscheinend fest mit Stummelflügeligkeit gekoppelt ist.

Wenn wir nunmehr versuchen, von den allgemeinen Vorstellungen aus, mit denen wir an die Analyse des Alterns und Sterbens herangetreten sind und deren Brauchbarkeit sich in den angeführten Beispielfällen erwiesen hat, die Verhältnisse beim Menschen zu betrachten, so fragt sich, von welchem Zeitpunkt an wir ein Altern nachweisen können.

Um auf diese Frage eine Antwort geben zu können, müssen wir zunächst eine Voraussetzung klar herausstellen, die wir machen müssen, um unsere Gedankengänge überhaupt auf den Menschen übertragen zu können: Wir nehmen an, daß die äußeren Bedingungen, unter denen sich das Leben der zu untersuchenden Bevölkerung abspielt, im Mittel

konstant sind. Für *Drosophila* brauchten wir diese Annahme nicht zu machen, denn die Konstanz der Außenbedingungen war experimentell hergestellt. Nur soweit diese Annahme zutrifft, kann auch unsere quantitative Analyse des Sterbens zu Resultaten führen. Um die innere Berechtigung dieser Voraussetzung zu verstehen, muß man sich gegenwärtig halten, daß es sich wirklich nur um die physikalisch oder chemisch bestimmten Größen handelt, die den Zustand unserer Umwelt bestimmen, nicht um ihr Verhältnis zu der jeweiligen Widerstandsfähigkeit der Organismen, die mit den Größen der Umwelt in Wechselwirkung treten. Da nun alle Glieder einer Bevölkerung unter dem gleichen Klima leben, im Durchschnitt (mit Ausnahme der Säuglinge) gleiche Nahrung genießen, in durchschnittlich gleicher Weise gekleidet sind, so wird sich kaum etwas Stichhaltiges dagegen einwenden lassen, daß wir von dieser Voraussetzung als erster Näherung ausgehen.

Nehmen wir sie an, so läßt sich unsere Frage nach dem Beginn des Alterns klar beantworten. Als Symptom des Alterns sahen wir die Abnahme der Widerstandsfähigkeit an. Die Widerstandsfähigkeit ist bei konstanten Außenbedingungen umgekehrt proportional der Sterblichkeit. Wir werden also den Nachweis des Alterns erbracht sehen durch eine Zunahme der Sterblichkeit. Der Zeitpunkt minimaler Sterblichkeit, d. h. maximaler Widerstandsfähigkeit, wird beim Menschen zwischen dem 10. und 15. Lebensjahr erreicht. Eine Analyse des Sterbens kann also frühestens zu diesem Zeitpunkt beginnen, wenn sie von unseren Grundgedanken ausgeht.

Auch hier muß vorab die Frage der gewaltsamen Todesfälle erörtert werden. Im Durchschnitt aller Lebensalter entfallen nur etwa 4,8%¹⁾ aller Todesfälle auf Selbstmord, Mord und Unfälle. Sie können das Bild der Absterbeordnung um so weniger beeinflussen, als auch bei ihnen das Alter insofern bedeutsam ist, als die Eignung Unfälle zu vermeiden mit dem Alter, als Folge des Alterns, geringer wird. Abnorme Zeiten, wie sie in dem großen Kriege herrschten, bleiben hierbei außer Betracht.

Versuchen wir, mit dem 12. Jahre beginnend, eine Absterbeordnung rechnerisch darzustellen, so ergibt sich ein recht befriedigendes Ergebnis. Es sei als Beispiel die amerikanische Sterbetafel gewählt, die *Pearl* derart umgerechnet hat, daß die Zahl der Überlebenden im 12. Jahre gleich 1000 gesetzt ist.

Für den Alternsexponenten erhalten wir $\beta = 0,060$. Für den Vernichtungsfaktor ergibt sich der Wert $\beta \cdot \gamma = 0,00220$, so daß der Faktor $\gamma = 0,0367$ ist.

Rechnen wir mit diesen Werten, so erhalten wir die Zahlen der Tab. 13, die in Abb. 4 dargestellt sind. Die berechneten Zahlen der Überlebenden bleiben zwischen dem 50. und 80. Lebensjahr hinter den

¹⁾ In England für Männer.

Tabelle 13. Sterbetafel des Menschen vom 12. Lebensjahre an.

Material: Amerikaner, weiße Männer; siehe Pearl, l. c., VI, S. 400. — Rechnung: $\gamma = 1036,7 \cdot e^{-0,0867 \cdot e^{0,06(t-12)}}$

| Alter in Jahren | Überlebende zu Beginn des Altersabschnittes beobachtet | berechnet |
|-----------------|---|-----------|
| 12—13 | 1000 | 1000 |
| 15—16 | 993 | 992 |
| 20—21 | 975 | 976 |
| 25—26 | 950 | 956 |
| 30—31 | 922 | 930 |
| 35—36 | 889 | 893 |
| 40—41 | 849 | 862 |
| 45—46 | 803 | 794 |
| 50—51 | 749 | 726 |
| 55—56 | 686 | 642 |
| 60—61 | 604 | 552 |
| 65—66 | 504 | 429 |
| 70—71 | 389 | 318 |
| 75—76 | 266 | 212 |
| 80—81 | 150 | 115 |
| 85—86 | 63 | 57 |
| 90—91 | 19 | 20 |
| 95—96 | 4 | 4,7 |

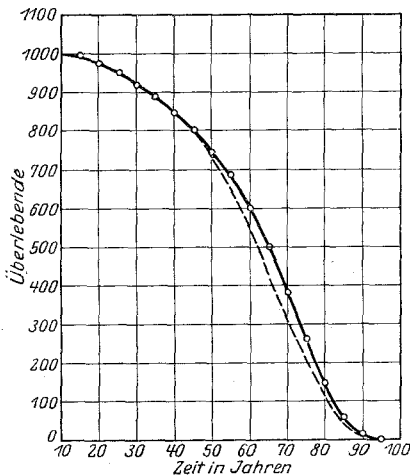


Abb. 4.

beobachteten zurück (die beobachteten Werte sind in Abb. 4 durch Kreise gekennzeichnet, die gestrichelte Linie ist die berechnete), aber die große grundsätzliche Übereinstimmung zwischen der beobachteten und berechneten Sterbetafel ist unverkennbar.

Genügt diese Übereinstimmung, um die Grundgedanken der Analyse der Sterbeordnung, von denen wir ausgegangen sind, auch für den Menschen als berechtigt anzuerkennen?

Es kann und soll an dieser Stelle einer methodischen Ausein-

andersetzung mit der Statistik nicht ausgewichen werden. Wenn wir fragen, ob die einfache Absterbegleichung, die wir aufgestellt haben, geeignet ist, den Verlauf des Sterbens mit einer Genauigkeit zu geben, die der Genauigkeit der Beobachtungen über den tatsächlichen Verlauf des Sterbens beim Menschen gleichkommt, so muß diese Frage ohne Einschränkung verneint werden. Es ist ja kein Zufall, daß die Gedankengänge von Gompertz (1825), die im Grundsatz ganz gleich den hier

entwickelten sind, in der Statistik keine Bedeutung gewonnen haben. Es ist höchst lehrreich, was *Czuber*¹⁾ über den Wert der Gompertz'schen Ausführungen sagt. Auf die einfache Formulierung von *Gompertz* geht er nur ganz kurz ein und führt dann aus, wie *Mackehan*, *Lazarus* *Laudi* und andere diese Formulierung erweitert hätten, um sie den Beobachtungen besser anzupassen. Er schließt den kurzen Abschnitt mit den Worten (l. c. S. 314): „Es sei schließlich noch bemerkt, daß keine der vorgeführten Formeln geeignet ist, den Sterblichkeitsverlauf während der ganzen Lebensdauer zur Darstellung zu bringen.“

Wie kann eine Formel, die im Grundsatz der Gompertz'schen gleich ist, einen guten Sinn in der Biologie haben, wenn sie in der mathematischen Statistik so völlig abgelehnt wird, selbst in „verbesserten“ Formen?

Es ist die Aufgabe der mathematischen Bevölkerungslehre, die Beobachtungen so auszugleichen, daß wahrscheinlichste Werte erhalten werden. Zu diesem Zweck dienen Interpolationsformeln, denen der Gedanke zugrunde liegt, daß die Vorgänge, um deren Erfassung es sich handelt, *stetig* verlaufen. Welcher Art diese Vorgänge ihrem Wesen nach sind, das braucht diesen Teil der Bevölkerungslehre nicht zu beschäftigen, denn die Aufgabe, die gelöst werden soll, ist eine *rein formale*. *Czuber* sagt (l. c. S. 350): „Die Kurven, welche den wahren Verlauf einer statistischen Erscheinung darstellen, dürften durchwegs, wenn überhaupt analytisch faßbar, sehr verwickelter Natur sein. Die Bedeutung der aus einfachen Annahmen abgeleiteten Kurventypen liegt nicht darin, daß sie sich einem Tatsachenmaterial mit allen seinen Einzelheiten anpassen lassen, sondern darin, daß sie die allgemeine Gestaltung der betreffenden Bevölkerungserscheinung, ihren Hauptzug, wiedergeben.“

Man kann eine Kurve mit hinreichender Annäherung auf sehr verschiedene Weise mathematisch darstellen. Den Faktoren, die dabei vorkommen, und der Art ihrer Verknüpfung kommt grundsätzlich keinerlei sachliche, sondern nur formale Bedeutung zu. Eine solche mathematische Analyse führt daher nicht auf Vorstellungen über die Komponenten, die sachlich maßgebend für den Ablauf des Vorganges sind, den die Kurve versinnbildlicht. „Nur wenn außermathematische Gründe für die Aufstellung einer Hypothese über die Elemente, ihre Ausgangs- und Endpunkte und ihren allgemeinen Charakter sprechen, besteht die Möglichkeit einer Trennung der Komponenten, durch welche eine wirkliche und nicht bloß formale Aufklärung der Erscheinung erreicht ist. Wenn es sich darum handelt, über die Anpassungsfähigkeit verschiedener mathematischer Ausdrücke an ein gegebenes Tatsachenmaterial zu urteilen, so kann die bloße arithmetische Übereinstimmung in einzelnen Teilen nicht entscheidend sein; ein mathematischer Aus-

¹⁾ Mathematische Bevölkerungstheorie. B. G. Teubner 1923, S. 312 ff.

druck kann nur dann als adäquat gelten, wenn er auch das wiedergibt, was a priori bekannt war, oder wenn es sich aus apriorischen Erwägungen ableiten läßt, und zwar muß dies dann für den ganzen Verlauf zutreffen und nicht bloß für einen Teil“ (Czuber l. c. S. 350/51).

Die methodischen Forderungen, die Czuber mit großer Klarheit aufstellt, sind nun in unserem Falle erfüllt.

Es ist ohne spezielle Erfahrung, *a priori*, einleuchtend, daß der Eintritt des Todes von der jeweiligen Widerstandsfähigkeit des Organismus gegen Schädigungen abhängt, es sei denn, daß es sich um „gewaltsame“ Todesfälle, im oben erläuterten Sinne, um katastrophale Ereignisse, handelt. Es ist eine außermathematische Erfahrung, daß die Widerstandsfähigkeit sich mit der Zeit ändert. A priori ist nicht zu sagen, zu welcher Zeit sie am größten ist, wenn wir aber als Altern die Abnahme der Widerstandsfähigkeit bezeichnen, durch die die Sterbewahrscheinlichkeit erhöht wird, so ist klar, daß wir als Anfangspunkt der Betrachtung des Sterbens unter Mitwirkung des Alterns einen Zeitpunkt wählen müssen, an dem die Widerstandsfähigkeit hoch ist. Ob der Zeitpunkt höchster Widerstandsfähigkeit (beim Menschen etwa 12. Lebensjahr) unbedingt als Anfangspunkt zu verlangen ist, kann fraglich sein, jedenfalls darf aber kein früherer Zeitpunkt gewählt werden. Die Forderung, daß die a priori zu erwartende Beziehung für den ganzen Verlauf der Erscheinung gilt, bedeutet also in unserem Falle *nicht*, daß sie von der Geburt an gelten müsse.

Eine Gleichung, die aus so allgemeinen Erwägungen abgeleitet wird, soll nicht alle Einzelheiten, sondern nur den Hauptzug der Erscheinung geben. Dieser Forderung entspricht unsere Aufstellung zweifellos. Halten wir uns gegenwärtig, daß für die *Drosophila* die Übereinstimmung zwischen der a priori entwickelten Gleichung und der Beobachtung so vorzüglich war, und daß in diesem Falle die Konstanz der Außenbedingungen während des ganzen Lebens experimentell hergestellt war, so werden wir für die Abweichungen, die zwischen der beobachteten und berechneten Absterbeordnung der Menschen zwischen dem 50. und 80. Lebensjahr hervortreten, als Erklärung mit der Annahme ausreichen, daß die Schädlichkeiten in dieser Zeit (für Männer) geringer sind als in den jüngeren Jahren, denn die beobachtete Zahl der Überlebenden ist merklich größer als aus der Annahme gleicher Schädlichkeit folgt.

Könnte man diesem Mangel an Übereinstimmung zwischen Beobachtung und Rechnung nicht abhelfen? Die obenerwähnten Versuche von *Makeham* usw., die Gompertzsche Formel zu „verbessern“, liegen auf dieser Linie. Aber das sind sachlich *keine* Verbesserungen. Hier erfolgt vielmehr der Übergang von der Gleichung, die aus Erwägungen a priori abgeleitet ist, zu Interpolationsformeln. Alle die „Verbesse-

rungen“ an der Gompertzschen Gleichung sind rein *formaler* Natur, denn es kommt in ihnen *keine sachliche Vorstellung* vor, aus der die Form der neuen Glieder und die wesentliche Bedeutung der neueingeführten Faktoren ersichtlich wäre. Es sind also von unserem Standpunkte aus, Aufhebungen des Sinnes der einfachen Absterbegleichung, wie sie sich auf Grund der beiden Größen: Vernichtungsfaktor und Alternsexponent ergeben.

Auch für den Menschen liegen Erfahrungen vor, die denen in den verschiedenen Versuchsserien bei *Drosophila* entsprechen. Es sind das die Absterbeordnungen aus verschiedenen Ländern zu verschiedenen Zeiten. Die folgende Zusammenstellung zeigt das Beobachtungsmaterial.

Tabelle 14.

| Absterbeordnung von | β | γ | $\beta \cdot \gamma$ |
|---|---------|----------|----------------------|
| Holland 1586—1670 | 0,0256 | 0,73 | 0,0187 |
| Grönland 1860—1870 | 0,0325 | 0,735 | 0,0237 |
| Indien 1881—1891 | 0,0410 | 0,3035 | 0,0125 |
| Deutschland 1871—1881 | 0,0586 | 0,0753 | 0,00443 |
| Amerika ¹⁾ von 1900 | 0,06 | 0,0367 | 0,00221 |
| Australien ¹⁾ von 1911 | 0,06 | 0,0367 | 0,00221 |

Die negative Korrelation zwischen β und $\beta \cdot \gamma$ ist auch hier deutlich erkennbar. Berechnen wir wieder die Korrelation zwischen β und $\log \beta \cdot \gamma$ so ergibt sich ein Abhängigkeitsmaß $r = -0,935 \pm 0,053$.

Die zusammengehörigen Werte von β und $\beta \cdot \gamma$ sind:

| | |
|----------------|--------------------------------|
| $\beta = 0,03$ | $\beta \cdot \gamma = 0,0172$ |
| $\beta = 0,04$ | $\beta \cdot \gamma = 0,0101$ |
| $\beta = 0,05$ | $\beta \cdot \gamma = 0,00546$ |
| $\beta = 0,06$ | $\beta \cdot \gamma = 0,00286$ |

Diese enge Beziehung zwischen Vernichtungsfaktor und Alternsexponenten, die sich bei der Essigfliege wie beim Menschen zeigt, bedarf einer näheren Erörterung. Es ist ja zunächst gar nicht einzusehen, warum eine solche Beziehung vorhanden sein sollte. Die Erfahrung an den stummelflügligen Essigfliegen zeigt, daß zu einem bestimmten Alternsexponenten ganz verschiedene Grade der maximalen Widerstandsfähigkeit gehören können, aber auch bei den Stummelflüglern unter sich tritt die negative Korrelation zwischen Vernichtungsfaktor und Alternsexponent hervor.

Die Erklärung für diese Beziehung scheint sich aus der Natur der definierten Größen zu ergeben, die ja Mittelwerte darstellen.

Wir hatten zu Anfang ausgeführt, daß bei konstanten Schädigungen und konstanter Widerstandsfähigkeit nur entweder alle Organismen in einem Zeitintervall absterben müßten oder gar keine. Wir hatten dann gesagt: Wenn die „Konstanz“ der beiden Größen nur bedeutet,

¹⁾ Nur die Absterbeordnung für Amerika und Australien beziehen sich auf das 12. Lebensjahr als Anfang, die übrigen auf das 20.

daß beide um einen Mittelwert schwanken, so muß ein bestimmter Prozentsatz der Tiere in der Zeiteinheit sterben.

Betrachten wir die Sache etwas genauer, so ergibt sich aber folgendes: Die Widerstandsfähigkeit sei bei den einzelnen Individuen verschieden, und zwar derart, daß die Häufigkeit eines bestimmten Grades der Widerstandsfähigkeit um so geringer ist, je weiter sie — nach oben oder unten — von der mittleren Widerstandsfähigkeit abweicht. Es bestehe z. B. eine Verteilung entsprechend der Fehlerkurve. Sehen wir von der Abnahme der (mittleren) Widerstandsfähigkeit mit dem Alter zunächst ab, so ist folgendes zu erwarten. Die Todesfälle werden sich in weit größerer Häufigkeit auf die Tiere mit geringer Widerstandsfähigkeit beziehen. Dadurch muß sich die mittlere Widerstandsfähigkeit ändern,

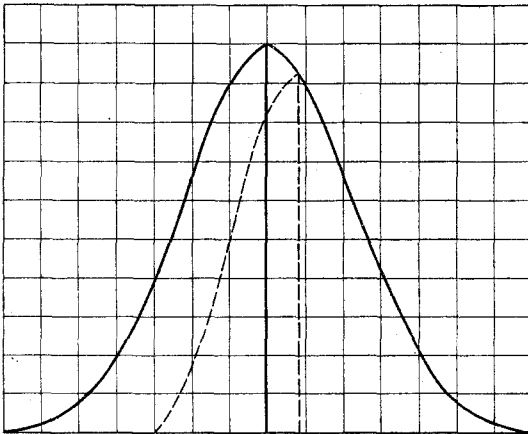


Abb. 5.

und zwar muß sie *größer* werden. Abb. 5 mag das schematisch erläutern. Zu Beginn der Beobachtung sei die Verteilung durch die ausgezogene Kurve gegeben, nach einer gewissen Zeit durch die gestrichelte. Es hat eine Auslese stattgefunden in der Weise, daß die ursprünglich symmetrische Verteilung der Widerstandsfähigkeit durch stärkere Vernichtung der weniger

widerstandsfähigen asymmetrisch geworden ist. Es ist also zu erwarten, daß, wenn eine Population, in der die Widerstandsfähigkeit nach einer Gaußschen Fehlerkurve verteilt ist, von einer konstanten Schädigung getroffen wird, die „Sterblichkeit“ mit der Zeit *geringer* wird, es sei denn, daß durch das Altern, d. h. durch eine Abnahme der mittleren Widerstandsfähigkeit mit der Zeit diese Wirkung verwischt wird.

Je größer der Vernichtungsfaktor, desto stärker muß diese *Zunahme* der mittleren Widerstandsfähigkeit sein. Sie wird erkennbar in einer Verkleinerung des Alternsexponenten, der ja seinerseits die *Abnahme* der Widerstandsfähigkeit mit der Zeit mißt.

Die Zahlen für die Alternsexponenten, die wir angegeben haben, sind also nicht absolut zahlenmäßig zutreffend. Grundsätzlich sind die höchsten der beobachteten Werte die besten, denn sie sind am wenigsten verfälscht durch die Zunahme der mittleren Widerstandsfähigkeit, die eine Folge des früheren Sterbens der weniger widerstandsfähigen ist.

Es liegt die Versuchung nahe, aus diesen Erwägungen heraus eine Absterbeformel zu entwickeln, die der Änderung der Verteilung der verschiedenen Grade der Widerstandsfähigkeit Rechnung trägt. Ein solcher Versuch ist aber in rationeller Form zur Zeit nicht durchführbar, da die nötigen Grundlagen fehlen. Es würde also nur auf die Aufstellung einer Gleichung herauslaufen, die sich den Beobachtungen besser anschmiegt, aber den Charakter der Interpolationsformel haben würde. Da hierdurch kein tieferer Einblick in die sachlichen Beziehungen erreicht wird, halte ich einen solchen Versuch solange für verfehlt, bis neues Beobachtungsmaterial vorliegt, aus dem etwa die Form der Verteilungsfunktion abgeleitet werden kann.

Die Tatsache, daß der Alternsexponent um so kleiner wird, je größer der Vernichtungsfaktor ist, führt uns noch einmal zu den Absterbeordnungen der Fische zurück, die sich über Jahre hin als einfache Exponentialfunktionen der Zeit darstellen ließen, in denen also ein Alternsexponent nicht nachweisbar war. Die beiden angezogenen Beispielsfälle sind durch sehr hohe Vernichtungsfaktoren ausgezeichnet und dementsprechend würden wir sehr kleine Alternsexponenten erwarten, denn bei der starken Vernichtung ist zu erwarten, daß die mittlere Widerstandsfähigkeit rasch mit den Jahren wächst. Falls also nicht — wie oben schon gesagt — diese Beispiele überhaupt anders zu beurteilen sind, da es sich vielleicht um überwiegend gewaltsame (katastrophale) Todesfälle handelt, könnte sich die große Annäherung an ein einfach exponentielles Absterben auch in der eben erwähnten Weise erklären.

Die Verkleinerung des Alternsexponenten muß bei steigendem Vernichtungsfaktor eintreten, gleichviel ob seine Größe dadurch wächst, daß die Widerstandsfähigkeit geringer wird, oder dadurch, daß die Schädigungen stärker werden.

Die beiden Fälle, in denen wir diese Beziehung der beiden charakteristischen Größen fanden, erläutern das gut. Bei *Drosophila* waren die äußeren Bedingungen konstant und dementsprechend mußten wir alle Veränderungen des Vernichtungsfaktors auf eine Änderung der Widerstandsfähigkeit beziehen. Die einzelnen Reihen, die ja genetisch betrachtet recht verschieden aufgebaut sind, lehren, daß im Rahmen einer Spezies recht bedeutende Unterschiede in der mittleren Widerstandsfähigkeit schon bei normalen Tieren vorkommen. Bei den Stummelflüglern fanden wir eine noch viel geringere Widerstandsfähigkeit als erbliches Merkmal.

Für den Menschen liegen die Dinge anders. Die verschiedenen Absterbeordnungen beziehen sich auf sehr verschiedene äußere Lebensbedingungen und wir dürfen dementsprechend annehmen, daß die verschiedene Größe der Vernichtungsfaktoren ein Maß für die größere oder geringere Schädlichkeit der Lebensbedingungen abgibt.

In einer minimalen Sterblichkeit von $2,21\text{‰}$, wie wir sie für Amerika und Australien im Anfang des 20. Jahrhunderts finden, sehen wir den Einfluß günstiger Lebensbedingungen. Die Verhältnisse in Deutschland zwischen 1871 und 1881 sind als doppelt so schädlich zu bewerten (minimale Sterblichkeit $4,43\text{‰}$). In Holland waren in seuchenreichen Zeiten zwischen 1586 und 1670 die Schädigungen 8,4 mal so groß, in Grönland zwischen 1860 und 1870 sogar 10,8 mal so groß und in Indien zwischen 1881 und 1891 5,7 mal so groß.

Diese Schlüsse können aber nur als Wahrscheinlichkeitsschlüsse betrachtet werden, die unter der Voraussetzung gelten, daß die mittlere Widerstandsfähigkeit im 12. (10. bis 15.) Lebensjahr in allen Fällen gleich gewesen sei. Da der Vernichtungsfaktor nur das *Verhältnis* der Widerstandsfähigkeit zu den Schädlichkeiten mißt, ist über jede einzelne dieser Größen nur dann etwas auszusagen, wenn die eine bekannt ist oder als konstant angesehen werden kann.

Außer für den Menschen und die *Drosophila* haben wir nur noch für einen Organismus einige einigermaßen brauchbare Absterbeordnungen. Es ist das Rädertier *Proales decipiens*¹⁾. In unserem Zusammenhange besonders wertvoll ist eine Beobachtungsreihe an 254 Tieren bei konstant erhaltener Temperatur von $23\text{--}25^\circ$. Die Tiere wurden in gemalzter Trockenmilch $\frac{1}{15}\%$ gezogen. Die Angaben sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt. Da nur alle 24 Stunden beobachtet wurde, erhalten wir kein sehr genaues Bild des Absterbens, doch reichen die Zahlen zu einer ersten Übersicht vollkommen aus. Die Berechnung ist durchgeführt mit einem Alternsexponenten $\beta = 0,97$ und einem Faktor $\gamma = 0,01$. Die Sterblichkeit zu Beginn des Lebens ist gemessen durch $\beta \cdot \gamma = 0,0097$, d. h. sie beträgt nicht ganz 1% pro Tag. Wie der Ver-

Tabelle 15. Absterbeordnung von *Proales decipiens*.

| Zeitabschnitt in Tagen | Es starben in dem Zeitabschnitt von 254 Tieren | Es überleben am An'ang des Zeitabschnittes | Überlebende auf 1000 zur Zeit $t=0$ beobachtet | berechnet |
|---------------------------|--|--|---|-----------|
| 0—0,9 | 2 | 254 | 1000 | 1000 |
| 1—1,9 | 10 | 252 | 990 | 984 |
| 2—2,9 | 33 | 242 | 955 | 940 |
| 3—3,9 | 60 | 209 | 823 | 840 |
| 4—4,9 | 84 | 149 | 587 | 625 |
| 5—5,9 | 56 | 65 | 256 | 280 |
| 6—6,9 | 9 | 9 | 35,5 | 36 |
| 7—7,9 | 0 | 0 | 0 | 0,126 |

gleich der beiden letzten Stäbe der Tab. 15 und die Abb. 6 zeigen, stimmen Beobachtung und Berechnung befriedigend überein.

Die Verarbeitung des Beobachtungsmaterials, die *Pearl*²⁾ gibt, halte ich nicht für glücklich, vor allem nicht seine Tab. II, in der er die Zahl der Überlebenden für jedes Hundertstel der Lebensdauer berechnet.

¹⁾ Bessie Noyes, Journ. of exp. zool. **35**, 225—255. 1922.

²⁾ Science **57**, 209—212. 1923.

Diese Darstellung täuscht eine Genauigkeit der Kenntnisse vor, die bei weitem nicht vorhanden ist. Ein Hundertstel der Lebensdauer von nicht einmal 8 Tagen bedeutet nur 1,92 Stunden. Da sich die Beobachtungen nur auf ganze Tage beziehen, hat es keinen Sinn, die Überlebenden in Zwischenräumen von nicht einmal 2 Stunden zu berechnen.

Lehrreich ist ein Vergleich mit der Absterbeordnung von *Drosophila*. Der Vernichtungsfaktor ist bei beiden Tieren etwa gleich groß. In Serie N der *Drosophila* ist $\beta \cdot \gamma = 0,0098$ fast genau so groß wie bei *Proales*. Während aber bei *Drosophila* der Alternsexponent, der zu diesem Vernichtungsfaktor gehört, $\beta = 0,0401$ ist, beträgt er bei *Proales* 0,97, d. h. er ist mehr als 24 mal so groß. Das raschere Absterben der stummelflügigen Essigfliegen konnten wir auf eine von Anfang an geringere Widerstandsfähigkeit gegen äußere Schädigungen zurückführen. Das Absterben von *Proales* erfolgt, bei gleicher Widerstandsfähigkeit gegen die äußeren Schädlichkeiten, deshalb so ungemein rasch, weil das Altern 24 mal schneller vor sich geht wie bei den Essigfliegen.

Je stärker der Verlauf des Absterbens durch rasches Altern bedingt ist, desto steiler fällt in den späteren Lebensabschnitten die Zahl der Überlebenden ab.

Damit kommen wir auf die Frage, warum die wahrscheinliche Lebensdauer (Lebenserwartung) keine Größe ist, mit der der Verlauf der Absterbeordnung genügend gekennzeichnet werden kann. Am besten wird ein schematischer Fall erläutern, daß die Lebenserwartung nicht geeignet ist, die biologischen Verhältnisse, die beschrieben werden sollen, klar hervortreten zu lassen. Es sei für eine Anzahl verschiedener Tierarten die Lebenserwartung bei Beginn der Beobachtung übereinstimmend 50 Tage. Das Absterben erfolge nach unserer Absterbeformel. Eine einfache Rechnung ergibt, daß die gleiche Lebenserwartung besteht, d. h. daß die Zahl der Überlebenden in gleicher Zeit auf die Hälfte der anfänglichen Zahl sinkt, bei folgenden Werten für β und $\beta \cdot \gamma$:

- | | | |
|---------------------|------------------|--------------------------------|
| 1. $\beta = 0,13$ | $\gamma = 0,001$ | $\beta \cdot \gamma = 0,00013$ |
| 2. $\beta = 0,084$ | $\gamma = 0,01$ | $\beta \cdot \gamma = 0,00084$ |
| 3. $\beta = 0,041$ | $\gamma = 0,1$ | $\beta \cdot \gamma = 0,0041$ |
| 4. $\beta = 0,0104$ | $\gamma = 1,0$ | $\beta \cdot \gamma = 0,01045$ |

Abb. 7 erläutert den Verlauf der Absterbekurve für die Fälle 1 und 4. Im ersten Falle ist die Sterblichkeit zu Anfang sehr klein, nur 1,3 auf

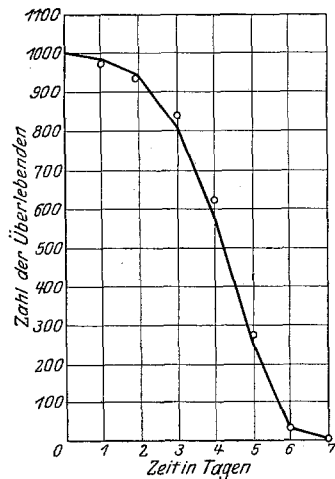


Abb. 6.

10 000, aber das Altern erfolgt sehr rasch ($\beta = 0,13$). Im anderen Falle (4) ist die Sterblichkeit zu Anfang groß, 104 auf 10 000, aber die Abnahme der Widerstandsfähigkeit mit dem Alter erfolgt langsam ($\beta = 0,0104$). In beiden Fällen ist die Lebenserwartung zu Beginn gleich 50 Zeiteinheiten. Während aber im Falle 1 nach 70 Zeiteinheiten nur noch 0,1 Tiere von 1000 überleben, sind in Fall 4 zu dieser Zeit noch 342 vorhanden und selbst nach 150 Zeiteinheiten noch 23,7. Das Absterben zieht sich also über eine viel längere Zeit hin. Es leuchtet ohne weiteres ein, daß diese beiden Fälle physiologisch ganz verschiedene Verhältnisse bieten, obgleich die statistische Größe der wahrscheinlichen Lebensdauer (für $t = 0$) in beiden ganz gleich ist.

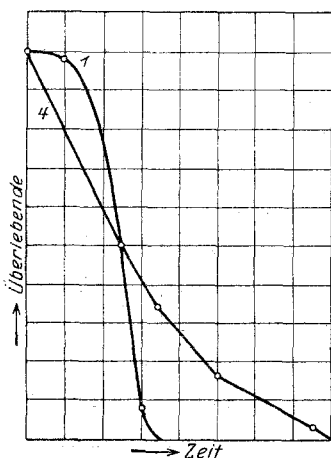


Abb. 7.

Es ist betont worden, daß die „Lebensdauer“ eine Größe sei, die die Eigentümlichkeit einer Spezies ebenso kennzeichne, wie irgendein morphologisches Merkmal. Richtig ist daran der Grundgedanke, daß es eine zeitliche Begrenzung des Lebens gibt, die endogen bedingt und für jede Spezies (oder jede Linie) bezeichnend ist. Diese Größe wird gemessen durch den *Alternsexponenten*. Die „Lebensdauer“ aber hängt noch von einer anderen Größe ab; von dem *Verhältnis der Widerstandsfähigkeit zu Beginn der Beobachtung zu der Stärke der*

schädigenden äußeren Einflüsse. In dieser Größe steckt ein zweiter endogen bedingter Faktor, die Widerstandsfähigkeit. Dieser Faktor ist aber nicht absolut meßbar, sondern nur im Verhältnis zu den exogenen Bedingungen. Die Lebensdauer bringt daher nicht rein das zum Ausdruck, was wir wissen wollen, wenn wir nach der zeitlichen Begrenzung des Lebens aus inneren Bedingungen fragen. Erst wenn wir aus der Absterbeordnung den Alternsexponenten bestimmen, bekommen wir die Größe, die physiologisch von grundlegender Bedeutung ist. Wollen wir die Alternsexponenten der 3 untersuchten Tiere vergleichen, so müssen wir für alle die gleiche Maßeinheit wählen. Hatten wir für den Menschen das Jahr als Zeiteinheit genommen und $\beta = 0,06$ gefunden, so müssen wir zum Vergleich mit *Drosophila* und *Proales* auf den Tag als Zeiteinheit umrechnen und erhalten folgende Zahlen.

| | Alternsexponent | Zeit der Abnahme der Widerstandsfähigkeit auf die Hälfte |
|----------------------|-----------------|--|
| Mensch | 0,000165 | 4250 Tage = 11,5 Jahre |
| Drosophila | 0,060 | 11,6 Tage |
| Proales | 0,97 | 0,72 Tage = 17,2 St. |

Wie *Pearl* schon betont hat, bedeutet im Leben der *Drosophila* ein Tag so viel, wie im Leben des Menschen 1 Jahr, der Alternsexponent der Essigfliege ist 364 mal so groß wie der des Menschen. Im Leben von *Proales* spielt die Stunde (genauer $1\frac{1}{3}$ Stunde) etwa die Rolle, wie im Leben des Menschen das Jahr. Vielleicht ist es anschaulicher, statt des Alternsexponenten die Zeit anzugeben, in der die Widerstandsfähigkeit (gegenüber konstanten Lebensbedingungen) auf die Hälfte abnimmt. Die entsprechenden Zahlen, die natürlich dem Alternsexponenten umgekehrt proportional sind, haben in der vorstehenden Zusammenstellung Aufnahme gefunden.

Das Ziel allgemein-physiologischer Forschung kann nach theoretischen und nach praktischen Gesichtspunkten gesetzt werden.

Als theoretisches Ziel erscheint die Einsicht in die Einheitlichkeit alles Geschehens, das für das Leben kennzeichnend ist, und aus ihr fließend die physiologische Ähnlichkeitslehre. Als praktisches Ziel erscheint die Voraussagbarkeit des Erfolges von Einwirkungen, denen Lebensvorgänge ausgesetzt werden können und aus ihr fließend die Lehre vom lebensbeeinflussenden Handeln.

Der Wert der vorstehenden Analyse des Sterbens unter dem doppelten Einfluß der Außenbedingungen und des stetigen Alterns wird danach bemessen werden müssen, ob sie einen Fortschritt im Hinblick auf die angedeuteten Ziele enthält.

Die Einheitlichkeit des Lebensgeschehens in bezug auf die Lebensdauer herauszustellen, ist mehrfach versucht worden. Die Versuche bestanden darin, ein Gesetz der Lebensdauer — wenigstens für eine bestimmte Tierklasse — aufzustellen. Daß sie scheitern mußten, ist nach den vorstehenden Ausführungen klar, denn sie alle gehen von der Lebensdauer, als von der Größe aus, die durch eine bestimmte Gesetzmäßigkeit geregelt sein sollte. Dabei ist eine begriffliche Klärung über die Natur dieser Größe gar nicht versucht, so daß die Lebensdauer verschiedener Tiere, die miteinander verglichen werden sollen, gar nicht als vergleichbare Größen festgelegt sind.

Wenn wir als Vorbedingung für die Einsicht in die zeitliche Begrenztheit des Lebens eine Analyse der Absterbeordnung verlangen, so ergibt sich ohne weiteres, daß zur Zeit keine allgemeinen Aussagen für größere Tiergruppen, z. B. für die Säugetiere, gemacht werden können, da nur von einem Säugetier, dem Menschen, die Absterbeordnung bekannt ist.

Nach der praktischen Seite hin kann die Analyse der Absterbeordnung dazu dienen, die Grenzen der Medizin in bezug auf die Verlängerung des Lebens abzustecken, wenigstens soweit es sich um das Leben jenseits der Zeit der steigenden Widerstandsfähigkeit, d. h. jenseits etwa des 11. oder 12. Lebensjahres handelt.

Die äußeren Schädlichkeiten, die das Leben begrenzen, sind in

Amerika und Australien zu Beginn des 20. Jahrhunderts fast 11 mal geringer gewesen als in Grönland (für die Eingeborenen) in der Zeit von 1860—1870.

Nehmen wir einmal an, es würde der vorbeugenden Medizin gelingen, das Maß der Schädlichkeit soweit herabzudrücken, daß sie fast 13 mal geringer zur Wirkung kämen als unter den günstigsten Bedingungen, die zur Zeit verwirklicht sind, so können wir auf Grund unserer Analyse angeben, wie sich die Absterbeordnung dann gestalten würde. Wenn der Vernichtungsfaktor $\beta \cdot \gamma = 0,0001732$ wird (statt 0,00221 für Amerika und Australien), so entspricht dem ein Alternsexponent von etwa 0,097, und wir müssen die Absterbeordnung berechnen nach der Gleichung:

$$y = 1001,7 e^{-0,001732 \cdot e^{0,097(t-12)}}$$

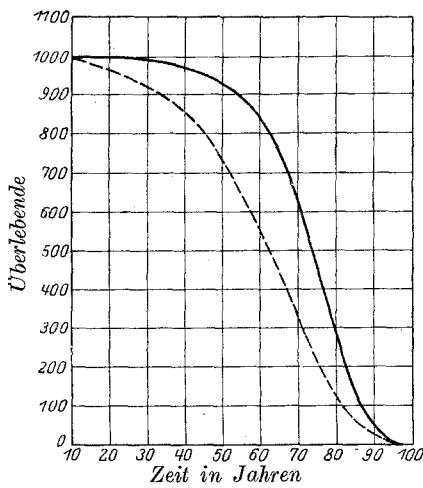


Abb. 8.

In Abb. 8 zeigt die gestrichelte Kurve die Absterbeordnung für Amerika am Anfange des 20. Jahrhunderts, die ausgezogene den möglichen Erfolg einer weitgehenden Verbesserung der äußeren Lebensbedingungen. Die Besetzung der mittleren Lebensalter würde dadurch bedeutend vermehrt werden können, dagegen würde die Zahl der 90jährigen nur noch wenig, die der 95jährigen kaum merklich zu-

nehmen. Es ist der Medizin von heute nicht gegeben, die Grenzen zu verschieben, die aus endogenen Gründen dem menschlichen Leben gesetzt sind, sie könnte das nur, wenn sie den Vorgang des Alterns zu verlangsamen oder aufzuheben, wenn sie zu verjüngen wüßte. Ob ein Versuch in dieser Richtung grundsätzlich zu keinem Erfolg führen kann, vermögen wir nicht zu sagen, jedenfalls aber wird jede Behauptung über gelungene Verjüngungen darauf zu prüfen sein, ob wirklich der Nachweis einer Veränderung des Alterszustandes, d. h. der Sterbewahrscheinlichkeit, erbracht ist. Dieser Nachweis ist nie an Einzelfällen zu führen, sondern nur an einem Material, dessen Zahlen eine statistische Verarbeitung zulassen.