

Z Gerontol Geriat 2025 · 58:85–90
<https://doi.org/10.1007/s00391-024-02401-5>
 Eingegangen: 27. November 2024
 Angenommen: 12. Dezember 2024
 Online publiziert: 20. Januar 2025
 © The Author(s), under exclusive licence to
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2025



Physiologische und pathophysiologische Veränderungen der alternden Lunge

Marc Johnsen¹ · Mareike Lehmann^{2,3,4}

¹ Altersmedizinisches Zentrum Köln, Cellitinnen-Krankenhaus St. Marien, Köln, Deutschland

² Institut für Lungenforschung, Philipps-Universität Marburg, Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Marburg, Deutschland

³ Comprehensive Pneumology Center, Institut für Lungengesundheit und Immunität, Helmholtz Zentrum München, München, Deutschland

⁴ Institut für Lungengesundheit (ILH), Gießen, Deutschland

In diesem Beitrag

- Strukturelle Veränderungen
- Atemmechanik und Lungenvolumina
- Zelluläre und molekulare Mechanismen
 Zelluläre Seneszenz und Stammzellerschöpfung • Telomerverschleiß • Epigenetische Veränderungen • Inflammaging • Infektionen und Immunseneszenz • Veränderte Proteostase • Mitochondriale Dysfunktion
- Luftverschmutzung und Lungenalterung

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Lungenfunktion nimmt durch altersassoziierte Veränderungen ab. Gleichzeitig kommt es zur Zunahme pulmonaler Erkrankungen, die zu Einschränkungen von Mobilität und Autonomie führen.

Fragestellung: Welche Veränderungen liegen der Lungenalterung zugrunde? Inwieweit wirken sie sich auf die Lungenfunktion aus, und gibt es beeinflussbare Faktoren?

Methode: Literaturrecherche.

Ergebnisse: Die Alterung der Lunge geht mit dem Verlust von Elastizität und Dehnbarkeit einher. Seneszenzassoziierte Faktoren spielen auf molekularer Ebenen eine wichtige Rolle. Akkumulation geschädigter DNA und Proteine, oxidativer Stress und chronische Inflammation sind Hauptfaktoren. Die Vermeidung schädlicher Umweltfaktoren kann die Krankheitslast reduzieren.

Schlussfolgerungen: Alters- und pathophysiologische Veränderungen führen zu erhöhter Atemarbeit bei nachlassender Muskelkraft. Patienten sollten ermutigt werden, inhalative Noxen zu meiden, da dies auch im höheren Alter mit einem geringeren Lungenfunktionsverlust assoziiert ist.

Schlüsselwörter

Zelluläre Seneszenz · Atemarbeit · Oxidativer Stress · Inflammation · Mitochondriale Dysfunktion

Pulmonale Erkrankungen zählen neben den kardiovaskulären zu den Hauptursachen für Morbidität und Mortalität. Sie betreffen hauptsächlich ältere Menschen. Das Lungenkarzinom ist für über 45.000 Todesfälle jährlich verantwortlich sowie die zweithäufigste Todesursache bei Männern und die fünfhäufigste bei Frauen [1]. Intrinsische Alterungsprozesse und Umweltfaktoren wie Luftverschmutzung spielen eine wesentliche Rolle bei der Lungenalterung. Auf molekularer Ebene sind Veränderungen an DNA, Proteinen

und Lipiden kausal an der Pathologie der Alterung beteiligt sind.

Strukturelle Veränderungen

Im Alter kommt es zur Ablagerung von Kollagen in der extrazellulären Matrix bei gleichzeitiger Abnahme von Elastin [2], das normalerweise die Rückstellkräfte des Lungengewebes unterstützt. Elastinverlust führt zum expiratorischen Kollaps kleiner Atemwege. Vermehrte Kollagenablagerung hat die Versteifung des Lungenparenchyms zur Folge, was



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

die reduzierte Fähigkeit der Lunge beschreibt, sich während der Inspiration zu dehnen. Vor allem kleine Atemwege und Alveolarwände sind betroffen. Es kommt zur Retention von Atemgasen mit dynamischer Hyperinflation (Altersemphysem) und Abnahme der alveolären Oberfläche. Während diese bei 30- bis 39-Jährigen ca. 70 m² beträgt, sinkt sie bei über 70-Jährigen auf etwa 60 m². Die Vergrößerung von Alveolen resultiert in einer Abnahme der Funktionsfähigkeit. Ergebnis ist eine verringerte Effizienz des Gasaustausches. Reduzierte Kapillardichte und abnehmendes Herzzeitvolumen mit Ventilation-Perfusion-Mismatch verstärken diesen Effekt ebenso wie zunehmender pulmonal-arterieller Druck und Widerstand [3].

Im Alter nimmt physiologischerweise die mukoziliäre Clearance ab, mit Halbierung der Transportgeschwindigkeit des Atemwegsschleims. Die mukoziliäre Clearance, die maßgeblich die Selbstreinigung der Lunge beeinflusst, ist von funktionsfähigen Zilien abhängig. Zilien sind fingerförmige, bewegliche Ausstülpungen epithelialer Zellen der Atemwege, die dem Schleimtransport in Richtung Pharynx dienen. Auch chronische Lungenerkrankungen, wie die „chronisch obstruktive Lungenerkrankung“ (COPD), reduzieren die Zilienfunktion. Inwieweit Veränderungen der Zusammensetzung des Atemwegsschleims selbst im Alter von Bedeutung sind, ist bisher unzureichend untersucht [4, 5].

Atemmechanik und Lungenvolumina

Die Muskelkraft nimmt im Alter ab, wobei das Zwerchfell besonders betroffen ist. Sarkopenie stellt nicht nur einen Risikofaktor für den Funktionsverlust der Muskulatur des Bewegungs- und Haltungsapparats dar, sondern auch für reduzierte Atemkraft. Ursächlich sind die Abnahme von Typ-I-Muskelfasern und eine reduzierte Proliferation von Satellitenzellen, die für muskuläres Wachstum, Reparatur und Regeneration zuständig sind, sowie eine reduzierte Mitochondrienzahl [6]. Die Mechanik der Interkostalmuskulatur wird durch die abnehmende Höhe der Wirbelsäule ungünstig beeinflusst. Insgesamt kommt es zur Versteifung des Brustkorbs und eingeschränkter Atemkapazität. Als Folge der zu-

vor genannten Veränderungen steigt der Energiebedarf für die Atmung im Alter von 60 Jahren um etwa 20 % im Vergleich zu jungen Erwachsenen [7].

Das Gesamtvolumen der Lunge (totale Lungenvolumen, TLC) bleibt im Alter weitgehend konstant. Die expiratorische Einsekundenkapazität („forced expiratory volume in 1 second“, FEV₁) beginnt jedoch bereits nach dem 35. Lebensjahr zu sinken, wobei sich die Abnahme bei über 65-Jährigen beschleunigt. Die Vitalkapazität (VC) und die forcierte Vitalkapazität (FVC) nehmen ebenfalls ab [8]. Das Verhältnis von FEV₁ zu FVC ist ein wichtiger Prädiktor für die Lungenfunktion und erreicht bei Männern um das 27. und bei Frauen um das 20. Lebensjahr seinen Höhepunkt. Nach diesem Alter sinkt es stetig. Hieraus resultierende Änderungen der Normwerte im Alter können bei Nichtbeachtung beispielsweise zur Überdiagnose einer Obstruktion führen. Das Residualvolumen (RV) und die funktionelle Residualkapazität (FRC) nehmen im Alter zu, was in alveolärer Überdehnung resultiert, den Druck auf die Atemmuskulatur erhöht und wiederum zum erhöhten Energiebedarf für Atemarbeit beiträgt.

Zelluläre und molekulare Mechanismen

Zelluläre Mechanismen, die dem Alterungsprozess zugrunde liegen, werden als „hallmarks of aging“ bezeichnet. Sie erfüllen folgende 3 Bedingungen:

- Sie manifestieren sich mit der Alterung.
- Sie beschleunigen die Alterung, wenn sie experimentell induziert werden.
- Ihre therapeutische Beeinflussung verlangsamt, stoppt oder kehrt die Alterung um.

Inzwischen sind 12 Merkmale bekannt, darunter Telomerverschleiß, epigenetische Veränderungen, Verlust der Proteostase, mitochondriale Dysfunktion, zelluläre Seneszenz, chronische Entzündung und Stammzellenerneuerung [9].

Zelluläre Seneszenz und Stammzellenerneuerung

Das Konzept der zellulären Seneszenz beschreibt den Stillstand des Zellwachstums

ohne Zelltod; dieser wird überwiegend durch Stress- und Schadenssignale ausgelöst [10]. Seneszenz tritt aber auch physiologisch z.B. während der Embryonalentwicklung und während des normalen Alterns auf. Sie hat in erster Linie eine Schutzfunktion, indem sie eine unkontrollierte Zellvermehrung verhindert und die Gewebeintegrität erhält. Seneszenz wird auch ausgelöst durch exogene Stressfaktoren, die eng mit oxidativem Stress, mitochondrialer Dysfunktion und Telomerverkürzung verbunden sind. Ergebnis ist ein eingeschränktes Regenerationspotenzial [11, 12]. Zelluläre Seneszenz ist durch die folgenden 4 Merkmale gekennzeichnet [13]:

- irreversibler Stillstand des Zellzyklus,
- Schäden an DNA, Proteinen und Lipiden,
- Erwerb eines spezifischen seneszenz-assoziierten sekretorischen Phänotyps (SASP),
- deregulierter Stoffwechsel.

Bestandteile des SASP sind entzündliche Zytokine, Interleukine und Wachstumsfaktoren, die die Zell- und Gewebereparatur sowie die Regeneration beeinträchtigen [14] und zur chronischen Entzündung beitragen. Dies wird häufig als „inflammaging“ bezeichnet [9].

Stammzellen sind von entscheidender Bedeutung für die Gewebeaufrechterhaltung, Reparatur und Regeneration. Mit zunehmendem Alter nehmen Zahl und Aktivität der Stammzellen ab, wobei zelluläre Seneszenz eine entscheidende Rolle spielt. Mausmodelle sowie klinische Proben deuten darauf hin, dass zelluläre Seneszenz die Lunge für Krankheiten prädestiniert. Gleichzeitig unterstreichen sie das Potenzial der Beseitigung seneszenten Zellen als präventiven oder therapeutischen Ansatz mit erhöhtem Regenerationspotenzial von Stammzellen [15–21].

Telomerverschleiß

Telomere sind Schutzkappen aus sich wiederholenden DNA-Sequenzen und damit verbundenen Proteinen an den Enden von Chromosomen, die sich bei der Zellteilung zunehmend verkürzen, was als Telomerverschleiß bezeichnet wird, und letztlich in genomischer Instabilität, verminder-

tem Stammzellpotenzial, programmiertem Zelltod (Apoptose) und Seneszenz mündet [22]. Telomerverschleiß kann durch Faktoren wie Zellteilung, oxidativen Stress oder DNA-Schäden ausgelöst werden. Da eine Telomerverkürzung die zelluläre Seneszenz induzieren kann, stellt sie eine Verknüpfung dieser Merkmale des Alterns dar [23, 24] und ist ein akzeptierter Marker für das biologische Altern.

Epigenetische Veränderungen

Epigenetische Umprogrammierung beschreibt Veränderungen der Genaktivität ohne Alteration der DNA-Sequenz selbst. Zu epigenetischen Markierungen zählen Veränderungen der DNA-Methylierung, posttranslationale Histonmodifikationen, der Umbau des Chromatins und die Funktion nichtkodierender RNA (ncRNA) [9]. Umweltfaktoren können epigenetische Markierungen beeinflussen und sich auf die Genaktivitäten und die Zellfunktionen auswirken, und zwar auf eine dauerhafte und sogar transgenerational vererbte Weise [25]. Ein Beispiel ist gehäuftes Auftreten von Asthma bei Enkelkindern rauchender Großmütter, auch wenn die Mutter des Kindes selbst nie geraucht hat [26]. Epigenetische Veränderungen sind eng mit „epigenetischen Uhren“ verbunden, die Muster epigenetischer Veränderungen – insbesondere der DNA-Methylierung – nutzen, um das biologische Alter zu schätzen.

Inflammaging

Ein weiteres Merkmal des Alterungsprozesses ist eine chronische Entzündung, die als Inflammaging bezeichnet wird. Als generelles Phänomen alternder Zellen betrifft es auch Immunzellen, wie Alveolarmakrophagen und Neutrophile, die vermehrt entzündungsfördernde Zytokine produzieren. Zerstörung von Lungengewebe und beeinträchtigte Reparaturmechanismen sind die Folge. Gleichzeitig wird die Fähigkeit des Immunsystems, die anhaltende Inflammation zu kontrollieren, durch die Immunseneszenz beeinträchtigt. Das Wechselspiel zwischen Immunseneszenz und Inflammaging ist an der Entstehung von Fibrose beteiligt. Ältere Erwachsene mit einer erhöhten Konzentration von entzün-

Hier steht eine Anzeige.



dungsfördernden Zytokinen haben ein höheres Risiko für die Entwicklung chronischer Lungenerkrankungen und erleiden einen schnelleren Verlust der Lungenfunktion [27]. Zusammenfassend besteht eine gestörte interzelluläre Kommunikation als weiteres Kennzeichen von Alterung.

Infektionen und Immunseneszenz

Defizite des Immunsystems prädisponieren neben der chronischen Inflammation auch für Atemwegsinfektionen. Die Hospitalisierungsrate aufgrund von Pneumonien bei Menschen über 65 Jahren ist während der letzten Jahrzehnte in Deutschland um mehr als 20% gestiegen [28]. Aber auch virale Infektionen sind mit erhöhter Morbidität und Mortalität verbunden, z. B. durch Exazerbation einer COPD. Durch Immunseneszenz nimmt die Fähigkeit des Immunsystems ab, Pathogene effektiv zu bekämpfen. Dies betrifft sowohl das angeborene als auch das adaptive Immunsystem. Die verminderte Phagozytoseaktivität von Alveolarmakrophagen, den primären Abwehrzellen, hat eine eingeschränkte Beseitigung von Krankheitserregern zur Folge. Darüber hinaus vermindert sich die Fähigkeit dieser Zellen, Antigene zu präsentieren, was mit einer schwächeren Immunantwort einhergeht [29]. Neutrophile Granulozyten weisen verringerte Chemotaxis und Phagozytose sowie eine geringere Effizienz der Immunabwehr bei bakteriellen Infektionen auf [30]. Weiterhin kommt es zu verminderter Antigenpräsentation durch dendritische Zellen, die eine entscheidende Rolle bei der Aktivierung von T-Zellen spielen. Bei älteren Menschen sind sowohl die Zahl als auch die Funktion dendritischer Zellen reduziert, was u. a. die Reaktion auf Impfungen schwächt.

Veränderte Proteostase

Die Proteostase umfasst Prozesse, die ein gesundes Proteom (die Gesamtheit aller Proteine eines Organismus) erhalten, darunter Biosynthese, Faltung, Transport und Abbau von Proteinen. Der Verlust der Proteostase wird durch oxidativen Stress, Stress des endoplasmatischen Retikulums (ER) und epigenetische Veränderungen ausgelöst [31]. Mit dem Alter sinkt die antioxidative Kapazität, während die Zahl

fehlgefalteter, aggregierter und oxidierter Proteine zunimmt [31, 32].

Ein Beispiel ist die Carbonylierung, eine irreversible oxidative Modifikation, die physikochemische Eigenschaften verändert und spezifisch bei bestimmten Proteinen auftritt [33, 34]. Die Carbonylierung von Sirtuin-1 (SIRT1), einer für gesundes Altern wichtigen Deacetylase, die Histone modifiziert, beeinflusst deren Funktion [35, 36]. Die Nitrierung von Proteinen an Tyrosinresten wird ebenfalls durch oxidativen Stress verursacht und kann die enzymatische Aktivität und den Abbau beeinträchtigen [37]. Die Tyrosinphosphorylierung von PAK1 (p21-activated Ser/Thr kinase 1) führt als weiteres Beispiel zu Strahlenresistenz und Änderung des Phänotyps von Lungenkarzinomzellen [38]. Schließlich können oxidativ veränderte Proteine Neoepitope bilden; diese können Autoimmunerkrankungen auslösen [37].

Mitochondriale Dysfunktion

Mitochondrien sind nicht nur die Energieerzeuger der Zelle, sondern auch eine Ursache für Entzündung und Zelltod [39]. Mitochondriale Dysfunktion als ein zentrales Merkmal des Alterns trägt zur Verschlechterung von Zell- und Gewebefunktionen bei [40]. Sie ist beispielsweise für die Aufrechterhaltung eines entzündungsfördernden Milieus bei chronischen Lungenerkrankungen verantwortlich [41]. Mitochondriale Funktion und Proteostase sind eng miteinander verknüpft, da Mitochondrien für die Kontrolle des Energiestoffwechsels und der „Reactive-oxygen-species“(ROS)-Bildung sowie für die Reaktion der mitochondrialen Proteostase entscheidend sind [42]. Eine weitere Folge ist „dereguliertes Nährstoff-Sensing“ mit Problemen bei der Wahrnehmung von und Reaktion auf Nährstoffe aufgrund des Zusammenbruchs von Stoffwechsel- und Energieproduktionswegen.

Luftverschmutzung und Lungenalterung

Weltweite Studien zeigen einen deutlichen Zusammenhang zwischen anthropogener Luftverschmutzung und erhöhter Sterblichkeit u. a. durch beschleunigte Lungen-

alterung [43, 44]. Verbesserte Luftqualität erhöht die Lebenserwartung, was die WHO zu aktualisierten Luftqualitätsrichtlinien und die EU zu neuen Maßnahmen zur Luftverbesserung veranlasst hat. Feinstaub (Partikelminderungsstufe[PM]_{2,5}), Stickstoffdioxid (NO₂) und Ozon (O₃) verursachen oxidativen Stress sowie daraus resultierend eine Entzündungsreaktion, die das Lungengewebe schädigt. Besonders gravierend sind die Folgen in städtischen Gebieten mit höherer Schadstoffbelastung. Studien zeigen, dass bei hoher Luftverschmutzung eine signifikant schnellere Abnahme der Lungenfunktion zu erwarten ist als bei geringer Umweltbelastung.

Oxidativer Stress entsteht durch die Produktion von ROS, die Proteine, Lipide und DNA schädigen. Oxidierte Proteine aktivieren den Abbau über das Proteasom. Die Autophagie, eine Art Selbstverdauung defekter Zellbestandteile, wird ebenfalls durch Schadstoffe aktiviert und hilft, beschädigte Proteine zu entfernen. Autophagie in pulmonalen epithelialen Zellen bewirkt jedoch auch eine Zilienverkürzung und Beeinträchtigung der mukoziliären Clearance. Chronischer oxidativer Stress überlastet die Autophagie und resultiert in der Akkumulation fehlgefalteter Proteine mit ER-Stress, der zu Zelltodsignalen führt und eine wichtige Rolle bei interstitiellen Lungenerkrankungen, wie der idiopathischen Lungenfibrose, spielt. Feinstaub verstärkt diesen Effekt, besonders in alternden Lungen.

Chronische Inflammation beschleunigt nicht zuletzt den Abbau von Elastin und fördert die Entwicklung einer Fibrose. Eine langfristige Exposition gegenüber Luftverschmutzung ist mit einer höheren Hospitalisierungsrate und Mortalität älterer Menschen assoziiert, insbesondere während Hitzewellen oder Smog-Episoden. Ältere Menschen mit vorbestehenden Lungenerkrankungen (z. B. COPD, Asthma) sind besonders anfällig für diese negativen Auswirkungen.

Fazit für die Praxis

- Lungenalterung ist ein komplexer Prozess, der funktionelle, molekulare und strukturelle Veränderungen umfasst.
- Verstärkte Kollagenablagerung und vermehrter Elastinabbau beeinträchtigen die

Lungenfunktion. Hieraus resultierende altersbedingte Veränderungen der Lungenvolumina und der Atemmechanik führen zu erhöhter Atemarbeit.

- Seneszenzmarker, wie Telomerverschleiß und epigenetische Modifikationen von DNA und Proteinen, veränderte Proteostase, Stammzellerschöpfung und zellulärer Seneszenz sind typische Merkmale der Lungenalterung.
- Darüber hinaus sind biochemische Dysregulationen, u. a. oxidativer Stress, beispielsweise durch mitochondriale Dysfunktion, und chronische Inflammation Beschleuniger des Funktionsverlusts der Lunge; diese begünstigen die Entwicklung von Erkrankungen wie „chronisch obstruktive Lungenerkrankung“ (COPD), Lungenkrebs, Infektionskrankheiten und Fibrose.
- Die Seneszenz von Immunzellen erhöht das Risiko für Infektionen und verschärft die Auswirkungen chronischer Entzündungen. Exogene Faktoren, wie Luftverschmutzung, verstärken diese Prozesse.
- Ein Verständnis dieser Veränderungen kann helfen, therapeutische Ansätze für altersbedingte Lungenerkrankungen zu entwickeln und die Lebensqualität älterer Menschen zu verbessern.

Korrespondenzadresse

Marc Johnsen

Altersmedizinisches Zentrum Köln, Cellitinnen-Krankenhaus St. Marien
Köln, Deutschland
marc.johnsen@cellitinnen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Johnsen erhielt Honorare für Vortrags- und Beratertätigkeiten durch die Fa. Heel. M. Lehmann erhielt Forschungsförderung von Boehringer Ingelheim, Unterstützung durch das Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL), die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) – 512453064 und die von Behring-Röntgen-Stiftung (71_0011).

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Statistisches Bundesamt (Destatis). (2025) Bevölkerung, Geburten und Sterbefälle. <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/23211/table/23211-0001>
2. Maunick De Vries N, De Maaik V, Borghuis T, Timens W, Don DS, Nickle D, Joubert P et al (2023) Age-associated differences in the human lung extracellular matrix. *Am J Physiol Lung Cell Mol*

- Physiol 324:L799–L814. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00334.2022>
3. Stieglitz S (2018) The aging lungs—between physiology and pathology. *Pneumologie* 15:113–118. <https://doi.org/10.1007/s10405-017-0160-8>
4. Ho JC, Kwok N, Hu WH, Wah KL, Zheng L, Tipoe GL, Sun J, Leung R, Tsang KW (2001) The Effect of Aging on Nasal Mucociliary Clearance, Beat Frequency, and Ultrastructure of Respiratory Cilia. *Am J Respir Crit Care Med* 163:983–988. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.4.9909121>
5. Bailey KL (2022) Aging Diminishes Mucociliary Clearance of the Lung. *Adv Geriatr Med Res* 4:e220005. <https://doi.org/10.20900/agmr20220005>
6. St-Jean-Pelletier F, Pion CH, Leduc-Gaudet J-P, Sgarioni N, Zovilé I, Barbat-Artigas S, Reynaud O et al (2017) The impact of ageing, physical activity, and pre-frailty on skeletal muscle phenotype, mitochondrial content, and intramyocellular lipids in men. *J Cachexia Sarcopenia muscle* 8:213–228. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12139>
7. Sharma G, Goodwin J (2006) Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. *CIA* 1:253–260. <https://doi.org/10.2147/cia.2006.1.3.253>
8. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB (2012) Spirometric Reference Values from a Sample of the General U.S. Population. *Am J Respir Crit Care Med* 159:179–187. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.1.9712108>
9. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G (2013) The Hallmarks of Aging. *Cell* 153:1194–1217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
10. Kumari R, Jat P (2021) Mechanisms of Cellular Senescence: Cell Cycle Arrest and Senescence Associated Secretory Phenotype. *Front Cell Dev Biol* 09:645593. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.645593>
11. Eckhardt CM, Wu H (2021) Environmental Exposures and Lung Aging: Molecular Mechanisms and Implications for Improving Respiratory Health. *Curr Envir Health Rpt* 8:281–293. <https://doi.org/10.1007/s40572-021-00328-2>
12. Lehmann M, Qianjiang H, Hu Y, Hafner K, Costa R, van den Berg A, Königshoff M (2020) Chronic WNT/ β -catenin signaling induces cellular senescence in lung epithelial cells. *Cell Signal* 70:109588. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109588>
13. Gorgoulis V, Adams PD, Alimonti A, Dorothy DB, Bischof O, Bishop C, Campisi J et al (2019) Cellular Senescence: Defining a Path Forward. *Cell* 179:813–827. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.10.005>
14. Jean-Philippe C, Pierre-Yves D, Krtolica A, Campisi J (2010) The Senescence-Associated Secretory Phenotype: The Dark Side of Tumor Suppression. *Annu Rev Pathol* 5:99–118. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-121808-102144>
15. Tsuji T, Kazutetsu A, Nagai A (2010) Alveolar Cell Senescence Exacerbates Pulmonary Inflammation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration* 80:59–70. <https://doi.org/10.1159/000268287>
16. Paschalaki KE, Starke RD, Yanhua H, Mercado N, Margariti A, Gorgoulis VG, Randi AM, Barnes PJ (2013) Dysfunction of Endothelial Progenitor Cells from Smokers and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients Due to Increased DNA Damage and Senescence. *Stem Cells* 31:2813–2826. <https://doi.org/10.1002/stem.1488>
17. Lehmann M, Korfei M, Mutze K, Klee S, Skronska-Wasek W, Alsafadi HN, Chiharu O et al (2017) Senolytic drugs target alveolar epithelial cell function and attenuate experimental lung fibrosis ex vivo. *Eur Respir J* 50:1602367. <https://doi.org/10.1183/13993003.02367-2016>
18. Schafer MJ, White TA, Iijima K, Haak AJ, Ligresti G, Atkinson EJ, Oberg AL et al (2017) Cellular senescence mediates fibrotic pulmonary disease. *Nat Commun* 8:14532. <https://doi.org/10.1038/ncomms14532>
19. Parikh P, Wicher S, Khandalavala K, Pabelick CM, Britt RD, Prakash YS (2019) Cellular senescence in the lung across the age spectrum. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 316:L826–L842. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00424.2018>
20. Barnes PJ, Baker J, Donnelly LE (2019) Cellular Senescence as a Mechanism and Target in Chronic Lung Diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 200:556–564. <https://doi.org/10.1164/rccm.201810-1975tr>
21. Kaur G, Thivanka M, Rahman I (2023) Clearance of senescent cells reverts the cigarette smoke-induced lung senescence and airspace enlargement in p16–3MR mice. *Aging Cell* 22:e13850. <https://doi.org/10.1111/ace1.13850>
22. Aubert G, Lansdorp PM (2008) Telomeres and Aging. *Physiol Rev* 88:557–579. <https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2007>
23. Vaiserman A, Krasnienkov D (2021) Telomere Length as a Marker of Biological Age: State-of-the-Art, Open Issues, and Future Perspectives. *Front Genet* 11:630186. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.630186>
24. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G (2023) Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell* 186:243–278. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.001>
25. Cavalli G, Heard E (2019) Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease. *Nature* 571:489–499. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1411-0>
26. Bråbäck L, Lodge CJ, Lowe AJ, Dharmage Olsson Forsberg SC, David O, Forsberg B (2018) Childhood asthma and smoking exposures before conception—A three-generational cohort study. *Pediatric Allergy Immunology* 29:361–368. <https://doi.org/10.1111/pai.12883>
27. Fulop T, Larbi A, Gilles Dupuis Le Page A, Frost EH, Cohen AA, Witkowski JM, Franceschi C (2018) Immunosenescence and Inflamm-Aging As Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes? *Front Immunol* 8:1960. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01960>
28. Schaaf B, Azzau H, Lorenz J, Schulze-Raestrup U (2015) Epidemiologie der stationär behandelten ambulant erworbenen Pneumonien in Deutschland. *Pneumologie* 12:101–109. <https://doi.org/10.1007/s10405-014-0825-5>
29. Pervizaj-Oruqaj L, Ferrero MR, Matt U, Herold S (2024) The guardians of pulmonary harmony: alveolar macrophages orchestrating the symphony of lung inflammation and tissue homeostasis. *Eur Respir Rev* 33:230263. <https://doi.org/10.1183/16000617.0263-2023>
30. Wang Y, Xuewen H, Guofeng L, Yunying X, Qiqian D, Yumeng L, Zhanzhan W et al (2024) The aging lung: microenvironment, mechanisms, and diseases. *Front Immunol* 15:1383503. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1383503>
31. Meiners S, Eickelberg O, Königshoff M (2015) Hallmarks of the ageing lung. *Eur Respir J* 45:807–827. <https://doi.org/10.1183/09031936.00186914>

32. Gould NS, Elysia M, Gauthier S, Hong WC, Martin R, Day BJ (2010) Aging Adversely Affects the Cigarette Smoke-induced Glutathione Adaptive Response in the Lung. *Am J Respir Crit Care Med* 182:1114–1122. <https://doi.org/10.1164/rccm.201003-0442oc>
33. Moliva JI, Murugesan VSR, Sabeen S, Smitha SJ, Guirado E, Xueliang JP, Shu-Hua W et al (2014) Molecular composition of the alveolar lining fluid in the aging lung. *AGE* 36:9633. <https://doi.org/10.1007/s11357-014-9633-4>
34. Levine RL (2002) Carbonyl modified proteins in cellular regulation, aging, and disease. *Free Radic Biol Med* 32:790–796. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(02\)00765-7](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(02)00765-7)
35. Dalle-Donne I, Aldini G, Carini M, Colombo R, Ranieri R, Milzani A (2006) Protein carbonylation, cellular dysfunction, and disease progression. *J Cellular Molecular Medi* 10:389–406. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2006.tb00407.x>
36. Caito S, Saravanan R, Cook S, Sangwoon C, Hongwei Y, Friedman AE, Brookes PS, Rahman I (2010) SIRT1 is a redox-sensitive deacetylase that is post-translationally modified by oxidants and carbonyl stress. *FASEB J* 24:3145–3159. <https://doi.org/10.1096/fj.09-151308>
37. Abello N, Kerstjens HAM, Postma DS, Bischoff R (2009) Protein Tyrosine Nitration: Selectivity, Physicochemical and Biological Consequences, Denitration, and Proteomics Methods for the Identification of Tyrosine-Nitrated Proteins. *J Proteome Res* 8:3222–3238. <https://doi.org/10.1021/pr900039c>
38. Kim E, Youn H, TaeWoo K, Beomseok S, Kang J, Yang HJ, Seong KM, Wanyeon K, BuHyun Y (2014) PAK1 Tyrosine Phosphorylation Is Required to Induce Epithelial–Mesenchymal Transition and Radioresistance in Lung Cancer Cells. *Cancer Res* 74:5520–5531. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-14-0735>
39. Picca A, Calvani R, Coelho-Junior HJ, Marzetti E (2021) Cell Death and Inflammation: The Role of Mitochondria in Health and Disease. *Cells* 10:537. <https://doi.org/10.3390/cells10030537>
40. Lima T, Teryty YL, Mottis A, Auwerx J (2022) Pleiotropic effects of mitochondria in aging. *Nat Aging* 2:199–213. <https://doi.org/10.1038/s43587-022-00191-2>
41. Cloonan SM, Kihwan K, Esteves P, Trian T, Barnes PJ (2020) Mitochondrial dysfunction in lung ageing and disease. *Eur Respir Rev* 29:200165. <https://doi.org/10.1183/16000617.0165-2020>
42. Sutandy FXR, Gößner I, Tascher G, Münch C (2023) A cytosolic surveillance mechanism activates the mitochondrial UPR. *Nature* 618:849–854. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06142-0>
43. Beelen R, Raaschou-Nielsen O, Stafoggia M, Jovanovic Andersen Z, Weinmayr G, Hoffmann B, Kathrin Wet al (2014) Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: an analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project. *Lancet* 383:785–795. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62158-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62158-3)
44. Chen J, Hoek G (2020) Long-term exposure to PM and all-cause and cause-specific mortality: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int* 143:105974. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105974>

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

Physiological and pathophysiological changes of the ageing lung

Background: Due to age-related changes the lung function decreases. At the same time there is an increase in pulmonary diseases that lead to restrictions in mobility and autonomy.

Research question: What are the underlying changes in lung ageing? To what extent do they affect lung function and are there factors that can be influenced?

Method: Literature search.

Results: Ageing of the lungs is associated with a loss of elasticity and distensibility. Senescence-associated factors play an important role at the molecular level. Accumulation of damaged DNA and proteins, oxidative stress and chronic inflammation are major factors. Avoidance of harmful environmental factors can reduce the disease burden.

Conclusion: Age-related pathophysiological changes lead to increased work of breathing with decreasing muscle strength. Patients should be encouraged to avoid inhaling noxious agents as these are associated with a diminution of lung function loss even in older age.

Keywords

Cellular senescence · Work of breathing · Oxidative stress · Inflammation · Mitochondrial dysfunction