The Clean Paper

WHAT THE PAPER SAYS · WHAT IT DOESN'T · WHY IT MATTERS

Ein Modell entfernte fast jeden fortschreitenden Alterungsprozess. Somatische Mutationen beendeten das Gedankenexperiment trotzdem

Das Modell besagt nicht, dass Menschen 194 Jahre alt werden können. Es friert die Hintergrundsterblichkeit auf dem Niveau von 30-Jährigen ein, schließt fast alle anderen fortschreitenden Alterungsmechanismen aus und fragt, wann mutationsbedingter Zellverlust in vier modellierten Geweben zum Versagen führen würde. Seine großen Zahlen sind bedingte Modellergebnisse, keine erreichbaren Lebensalter oder Therapieprognosen.

Written by Laura Nesso · Cross-checked by Cinzia Vaglio · Edited by Michele Renda · Figures by Laura Nesso and Nova Vela · AI-assisted, human-reviewed

Paper: *Somatic mutations impose an entropic upper bound on human lifespan*, Evgeniy Efimov, Vlad Fedotov, Leonid Malaev, Ekaterina E. Khrameeva & Dmitrii Kriukov, npj Aging (2026), article in press · DOI: 10.1038/s41514-026-00421-6

Ein Modell entfernte fast jeden fortschreitenden Alterungsprozess. Somatische Mutationen beendeten das Gedankenexperiment trotzdem

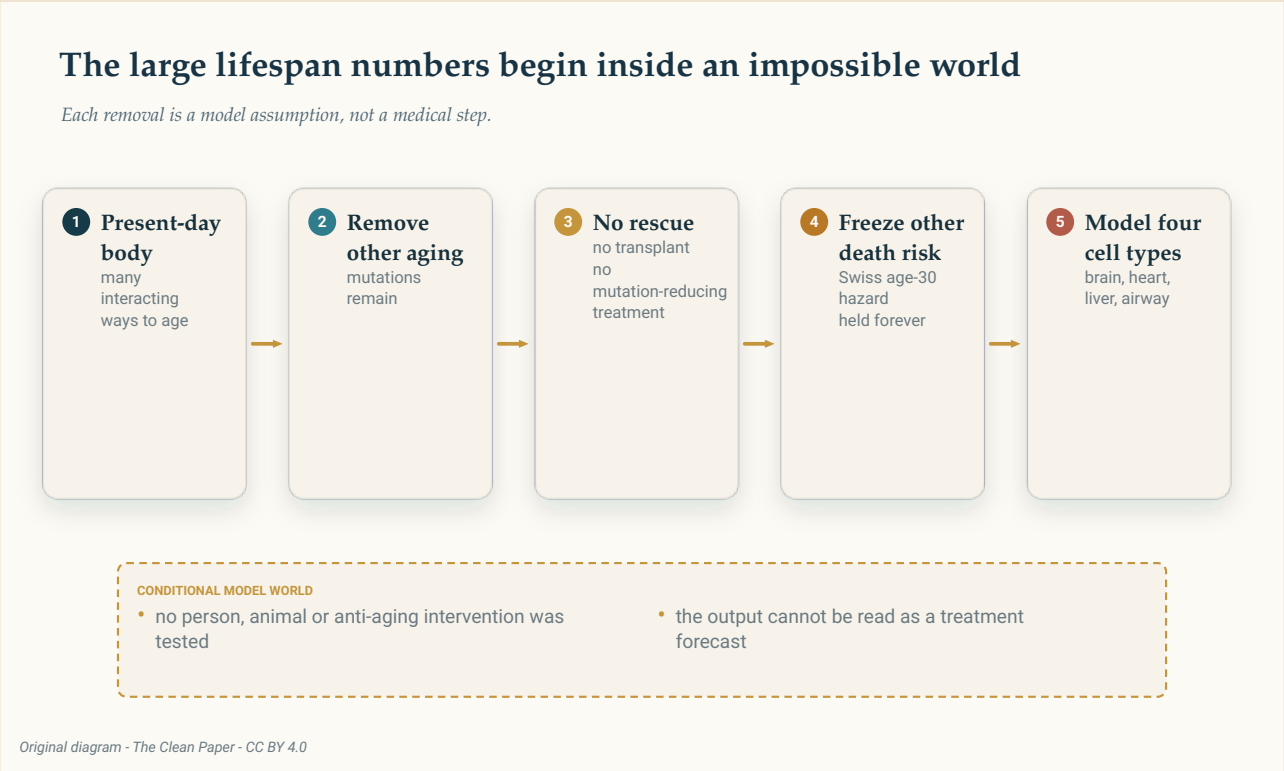
Stellen Sie sich einen menschlichen Körper vor, in dem nahezu jeder vertraute Alterungsprozess ausgeschaltet wurde. Blutgefäße verschlechtern sich nicht fortschreitend. Proteine verlieren nicht stetig an Qualität. Entzündung, Krebs und andere altersabhängige Ausfälle nehmen mit dem Alter nicht zu. Kein Organ wird transplantiert, und keine Behandlung verlangsamt die Ansammlung von DNA-Veränderungen in den Zellen.

Was würde als Nächstes versagen?

Eine neue Computermodellstudie verbindet mathematische Überlebenskurven von Populationen mit Computersimulationen des mutationsbedingten Zellverlusts in vier Geweben. Sie liefert eine bedingte Antwort: Der allmähliche Verlust von Zellen nach schädlichen **somatischen Mutationen** könnte schließlich zum Engpass werden, besonders im Gehirn und im Herzen. Eine somatische Mutation ist eine DNA-Veränderung, die eine einzelne Körperzelle im Laufe des Lebens erwirbt. Sie wird nicht über Ei- oder Samenzellen vererbt, und die meisten dieser Veränderungen töten die Zelle weder noch verursachen sie eine Krankheit.

Das am leichtesten zitierbare Ergebnis der Studie ist eine modellierte mediane Lebensdauer zwischen **146 und 194 Jahren**, abhängig davon, wie Ausfälle in vier Geweben voneinander abhängen dürfen. Das ist jedoch keine Schätzung dafür, wie lange Menschen heute leben können. Es ist nicht das vorhergesagte Ergebnis einer Behandlung. Weder Menschen noch Tiere oder Anti-Aging-Interventionen wurden getestet.

Die Zahl gehört zu einer bewusst unmöglichen Welt. Diese Welt zu verstehen, ist das eigentliche Ergebnis.



Das Modell entfernt nahezu jeden fortschreitenden Alterungsprozess, bevor es fragt, was mutationsbedingter Zellverlust bewirken würde. Dies ist eine bedingte Modellwelt, kein Behandlungsplan.

The Clean Paper CC BY 4.0

Zuerst eine Population bauen, die kaum altert

Die Autoren begannen mit Sterblichkeitsdaten aus der Schweiz. Sie froren das jährliche Sterberisiko auf dem um das 30. Lebensjahr gemessenen Niveau ein und hielten dieses niedrige Risiko anschließend für immer konstant. Im wirklichen Leben steigt die Sterblichkeit mit dem Alter steil an. In diesem Ausgangsmodell tut sie das nicht.

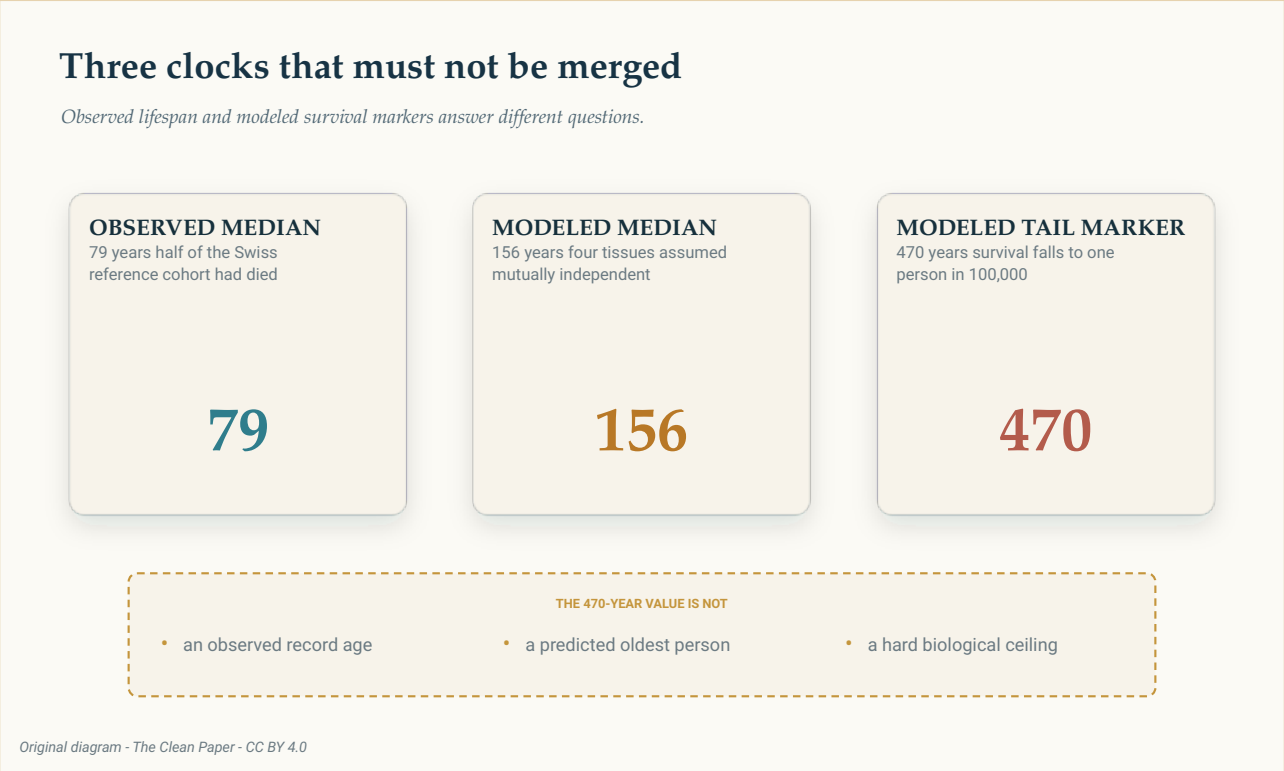
Selbst diese vereinfachte Population verliert weiterhin Menschen durch **Hintergrundsterblichkeit**: jede Todesursache außerhalb des modellierten Mutationsprozesses. Weil dieses Risiko jedoch nie steigt, dehnt sich die Arithmetik auf außergewöhnliche Zeiträume aus. Die modellierte mediane verbleibende Lebensdauer beträgt **1.759 Jahre**. Der Zeitpunkt, an dem von je 100.000 Personen der Ausgangspopulation nur noch eine lebt, liegt bei **29.221 Jahren**.

Keine der beiden Zahlen ist eine biologische Behauptung. Sie zeigen, was geschieht, wenn ein niedriges jährliches Risiko des frühen Erwachsenenalters unbegrenzt fortgeschrieben wird.

Die Arbeit verwendet mehrere Zeitmaßstäbe, die nicht vermischt werden dürfen:

- Der **beobachtete Median** in der Schweizer Referenzpopulation lag bei 79 Jahren.
- Der in der Arbeit verwendete beobachtete menschliche Langlebigkeitsrekord lag bei 122 Jahren.

- Ein **modellierter Median** ist der Zeitpunkt, bis zu dem die Hälfte einer simulierten Population gestorben ist.
- Das modellierte **Maximum** der Arbeit ist nicht die älteste mögliche Person. Es ist der Zeitpunkt, an dem das Überleben auf 0,001 % fällt, also auf eine überlebende Person je 100.000 Ausgangspersonen.



Beobachtete Lebensdauer, ein modellierter Median und eine modellierte Überlebensmarke von einer Person unter 100.000 beantworten verschiedene Fragen. Die 470-Jahre-Marke ist weder ein vorhergesagtes Rekordalter noch eine harte biologische Obergrenze.

The Clean Paper CC BY 4.0

Warum wird eine überlebende Person unter 100.000 als „Maximum“ bezeichnet?

Eine Simulation mit einer glatten Überlebenskurve erreicht möglicherweise nie exakt null. Die Autoren wählten deshalb einen sehr kleinen überlebenden Anteil von 0,001 % als operativen Endpunkt. So lassen sich verschiedene Modellläufe einheitlich vergleichen. Das bedeutet nicht, dass die Biologie in diesem Alter eine Mauer besitzt, und es identifiziert nicht das älteste mögliche Individuum.

Zellen, die sich nicht leicht ersetzen können, werden zum frühen Engpass

Das nächste Modell fügt mutationsbedingten Zellverlust hinzu. Eine Mutation wird nur dann als tödlich gezählt, wenn sie genügend essenzielles genetisches Material schädigt, um eine Zelle funktionsunfähig zu machen. Die Wahrscheinlichkeit dafür ist unsicher und wird modelliert, nicht für jede Zelle gemessen.

Die Autoren betrachteten zunächst zwei Populationen **postmitotischer Zellen**: reife Zellen, die nicht routinemäßig durch Teilung ersetzt werden. Als Beispiele dienten kortikale Neuronen und Kardiomyozyten, die Muskelzellen, die das Herz zusammenziehen lassen.

Mit zusätzlichem Neuronenverlust zum eingefrorenen Hintergrundrisiko erreichte die modellierte Population einen Median von **194 Jahren** und die Ein-zu-100.000-Marke bei **557 Jahren**. Mit Kardiomyozytenverlust lagen diese Werte bei **208 Jahren** und **868 Jahren**. Die reinen Organmediane bis zum Versagen, bevor Hintergrundsterblichkeit hinzugefügt wurde, betrugen ungefähr 198 und 212 Jahre.

Diese Ergebnisse zeigen nicht, dass ein reales Gehirn oder Herz eine Countdown-Uhr enthält. Sie besagen, dass innerhalb dieses Modells – nachdem fast jedes andere fortschreitende Problem entfernt wurde – der Verlust von Zellen aus Populationen mit geringer routinemäßiger Erneuerung erheblich früher wichtig wird als das konstante Hintergrundrisiko allein.

Erneuerung verändert die Rechnung

Sich teilende Gewebe verhalten sich anders, weil verlorene Zellen ersetzt werden können.

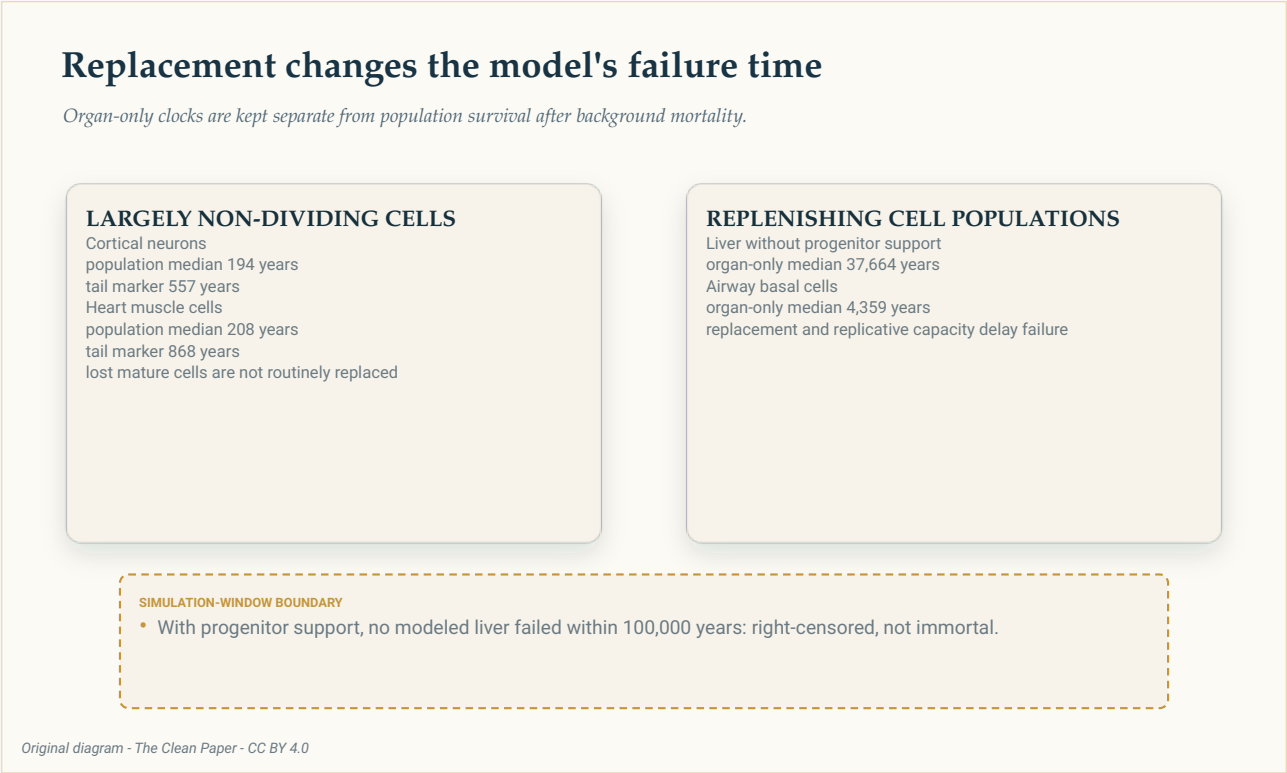
Für Leberzellen ohne Unterstützung durch eine Vorläuferzellpopulation betrug die modellierte mediane Organversagenszeit **37.664 Jahre**. Nachdem jedoch das eingefrorene Hintergrundrisiko hinzugefügt worden war, fiel der Populationsmedian wieder auf **1.755 Jahre**, nahe dem nicht alternden Ausgangsmodell. Das mutationsbedingte Leberversagen trat so spät ein, dass Hintergrundtodesfälle zuerst dominierten.

Gab das Modell der Leber eine Vorläuferzellpopulation, die Zellen erneuern konnte, erreichte keine simulierte Leber innerhalb des **100.000-Jahre-Fensters** die Versagensschwelle. Das ist keine unsterbliche Leber. Es ist ein rechtszensiertes Ergebnis: Die Beobachtung endete, bevor ein modelliertes Versagen auftrat.

Basalzellen der Atemwege, die zur Erneuerung der Atemwegsauskleidung beitragen, erreichten einen modellierten Median des Organversagens von **4.359 Jahren** und eine reine Organmarke von einer Person unter 100.000 bei **7.617 Jahren**. Nach Hinzufügen der Hintergrundsterblichkeit lag der Median bei ungefähr 1.755 Jahren und die Marke im Kurvenende bei **7.132 Jahren**.

Diese Tausende von Jahren sind keine Vorhersagen für Lungen oder Lebern. Reale Gewebe erleben

Entzündung, Fibrose, Gefäßschäden, Krebs, Infektionen und Wechselwirkungen mit anderen Organen, die dieses stark reduzierte Modell nicht enthält.



Weitgehend nicht teilende Zellen und sich erneuernde Gewebe reagieren unterschiedlich auf den modellierten Zellverlust. Reine Organversagenszeiten werden vom Populationsüberleben nach Hinzufügen der Hintergrundsterblichkeit getrennt gehalten.

The Clean Paper CC BY 4.0

Vier modellierte Gewebe ergeben 156 Jahre nur bei Unabhängigkeit

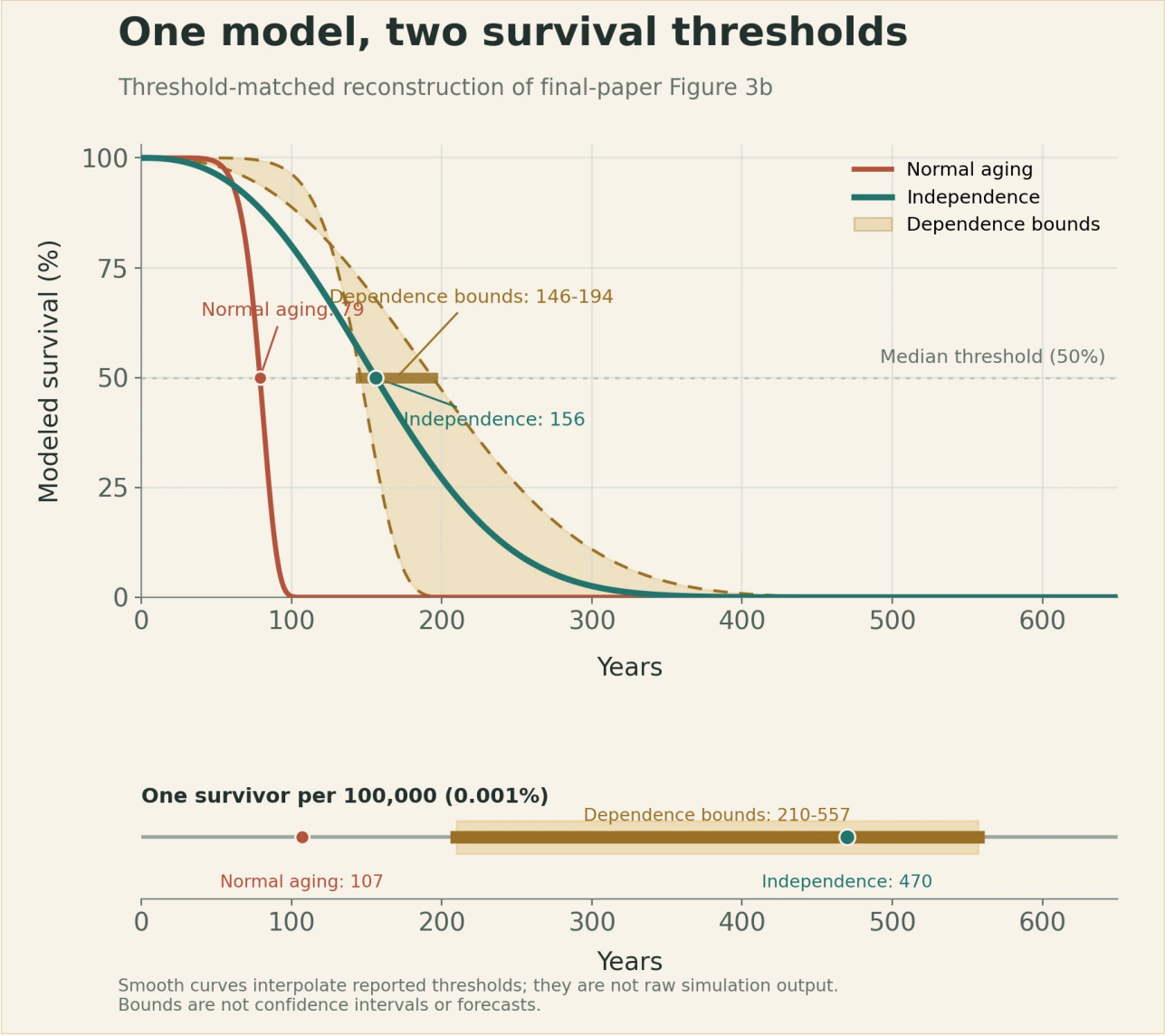
Anschließend kombinierten die Autoren Neuronen, Kardiomyozyten, Hepatozyten und Basalzellen der Atemwege. Der Körper wurde als **Zuverlässigkeitsmodell** dargestellt: Fiel eine notwendige Komponente aus, versagte der modellierte Organismus. Das eingefrorene Hintergrundrisiko eines 30-Jährigen blieb bestehen.

Um die vier Gewebemodelle zu kombinieren, behandelten die Autoren den Körper als Serienschaltung: Der modellierte Organismus überlebte nur, solange jede notwendige Gewebekomponente funktionierte. Unter **gegenseitiger Unabhängigkeit** würde das Wissen, wann ein Gewebe versagt, die Versagenswahrscheinlichkeit eines anderen nicht verändern; die vier Überlebenswahrscheinlichkeiten könnten daher multipliziert werden. Mit dieser Annahme betrug die modellierte mediane Lebensdauer **156 Jahre**. Die Ein-zu-100.000-Marke lag bei **470 Jahren**.

Unabhängigkeit ist mathematisch bequem, doch Organe sind keine unabhängigen Maschinen. Sie teilen Blutversorgung, Entzündungsprozesse, Hormone, Nerven und systemischen Stress. Das Versagen eines Organs kann die Bedingungen in einem anderen verändern.

Um zu zeigen, was unbekannte Abhängigkeit bewirken könnte, berechneten die Autoren **Fréchet-Grenzen**: mathematische äußere Grenzen einer kombinierten Überlebenskurve, wenn die Überlebenskurve jeder Komponente bekannt ist, ihre Abhängigkeit aber nicht. Die resultierende Medianspanne betrug **146 bis 194 Jahre**. Die Spanne für eine überlebende Person unter 100.000 betrug **210 bis 557 Jahre**.

Diese Spannen sind keine Konfidenzintervalle um eine Prognose. Der obere Wert entspricht vollkommen ausgerichteten Versagenszeiten. Bei mehr als zwei Komponenten muss die untere Fréchet-Grenze nicht einmal einem erreichbaren gemeinsamen Muster entsprechen. Die Grenzen zeigen, wie stark sich die Antwort verschieben kann, wenn das Modell die Einzelteile kennt, aber nicht weiß, wie ihre Ausfälle gemeinsam verlaufen.



Die türkisfarbene Kurve ist das Ergebnis der vier Gewebe unter Unabhängigkeit. Die bernsteinfarbene Hüllkurve

verbindet an Schwellen angepasste Rekonstruktionen der mathematischen Abhängigkeitsgrenzen, während die rostfarbene Kurve die Referenz der Arbeit für normales Altern zeigt. Da die endgültigen Quelldaten der Kurven nicht veröffentlicht sind, interpolieren die glatten Linien die berichteten Kreuzungen bei 50 % und 0,001 %; sie sind keine erneute Ausführung der Simulation. Die Grenzen sind mathematische Begrenzungen, keine Konfidenzintervalle oder Prognosen.

Original chart - The Clean Paper; thresholds from Efimov et al., npj Aging (2026), Figure 3b CC BY 4.0

One reference case, two different uncertainties

Dependence and parameter sensitivity are not the same calculation.

INDEPENDENCE
four organ-failure times assumed mutually independent
median 156 years
tail marker 470 years

DEPENDENCE BOUNDS
same component curves; unknown joint failure pattern
median 146-194 years
tail marker 210-557 years

PARAMETER SENSITIVITY
300 sampled parameter sets; uncertain chance that one mutation kills a cell
some organ clocks can shift by one or two orders of magnitude

WHAT THESE RANGES ARE NOT

- Frechet bounds are mathematical outer limits, not confidence intervals
- none of the values is a forecast of reachable human lifespan

Original diagram - The Clean Paper - CC BY 4.0

Das Unabhängigkeitsergebnis ist ein Referenzfall. Abhängigkeitsgrenzen sind mathematische äußere Begrenzungen, und 300 Parametersätze zeigen zusätzliche Unsicherheit darin, wie häufig eine Mutation eine Zelle töten soll.

The Clean Paper CC BY 4.0

Was ist eine Abhängigkeitsgrenze?

Angenommen, für vier Komponenten ist jeweils die Wahrscheinlichkeit bekannt, zu einem bestimmten Zeitpunkt noch zu funktionieren, doch wir wissen nicht, ob sie eher gemeinsam ausfallen. Fréchet-Grenzen liefern die breiteste mathematisch zulässige Spanne für das kombinierte Ergebnis, ohne ein bestimmtes Abhängigkeitsmuster zu wählen. Sie sind Leitplanken um fehlende Information, keine Fehlerbalken aus wiederholten Beobachtungen am Menschen.

Die Wahrscheinlichkeit einer tödlichen Mutation ist eine große Unsicherheit

Eine Modelleingabe ist besonders schwer zu bestimmen: die Wahrscheinlichkeit, dass eine neue Mutation für eine Zelle tödlich ist.

Das Supplement wiederholte die Analyse für **300 Parametersätze**. Sowohl für Einzelbasenmutationen als auch für kurze Insertionen oder Deletionen hatte die angenommene Wahrscheinlichkeit, dass eine Mutation eine Zelle tötet, eine gemeinsame Untergrenze von **1,94 x 10^-7**. Die zellspezifischen Obergrenzen betrugen **2,25 x 10^-4** für Neuronen, **1,08 x 10^-4** für Kardiomyozyten, **1,02 x 10^-4** für Hepatozyten, **1,60 x 10^-4** für Lebervorläuferzellen und **1,77 x 10^-4** für Basalzellen der Atemwege. Die Werte wurden unabhängig auf einer logarithmischen Skala gezogen, sodass sie sich um Größenordnungen und nicht nur um wenige Prozent unterscheiden konnten.

Die Veränderung dieser unsicheren Eingaben verschob manche Gewebeversagensalter um Faktoren von ungefähr 10 bis 100. Dennoch blieb in jedem getesteten Parametersatz dieselbe grobe Reihenfolge bestehen: Nicht teilende Gewebe wurden früher mutationsbegrenzt als sich erneuernde Gewebe. Diese stabile Reihenfolge stützt den Vergleich zwischen Gewebetypen, sagt aber nicht, welche genaue Lebensdauerschätzung richtig ist.

Eine Sensitivitätsanalyse beantwortet die Frage: „Bleibt die Schlussfolgerung bestehen, wenn sich unsichere Eingaben verändern?“ Sie verrät nicht, welcher Eingabewert wahr ist.

Das Modell entfernt Biologie, die gewöhnlich zuerst eintreten würde

Das Szenario umfasst nur vier Zellpopulationen. Es behandelt tödliche Mutationen als unabhängige Ereignisse auf Zellebene und stellt Organversagen über gewählte Populationsschwellen dar. Es lässt subletale Funktionsstörungen aus, bei denen eine Zelle überlebt, aber schlecht arbeitet. Es lässt die Expansion geschädigter Klone aus, die gesunde Zellen verdrängen. Es vereinfacht Wechselwirkungen zwischen Organen.

Auch Krebs wird beiseitegelassen. Das Modell nimmt an, dass bösartige Transformationen durch Immunüberwachung beseitigt werden, sodass Krebs mit dem Alter nicht zunimmt. Fortschreitende entzündliche, endokrine, vaskuläre und neuronale Rückkopplungen fehlen.

Es gibt außerdem ein tieferes kontrafaktisches Problem. Mutationsraten wurden aus realen Geweben in real alternden Körpern geschätzt. Das Modell versetzt diese Raten anschließend jedoch in einen Körper, aus dem oxidativer Stress und andere fortschreitende Alterungsprozesse entfernt wurden. Es gibt keine Population, in der sich diese kombinierte Voraussetzung direkt validieren ließe.

Das Hinzufügen ausgelassener Versagenswege könnte eine vorgeschlagene Obergrenze nur früher eintreten lassen. Es würde die berichteten Lebensalter nicht leichter erreichbar machen.

Wozu die großen Zahlen tatsächlich dienen

Vorwärts gelesen scheint sich die Arbeit von 1.759 Jahren auf 156 Jahre zuzubewegen. Rückwärts gelesen wird ihr Zweck klarer.

Der Ausgangswert von 1.759 Jahren ist bewusst absurd. Er etabliert eine Welt, in der das Alter die meisten Risiken nicht mehr erhöht. Mutationsbedingter Verlust im modellierten Gehirn und Herzen zieht diese Welt dann in eine Spanne zurück, die weiterhin jenseits des beobachteten menschlichen Überlebens liegt, aber weit unter dem künstlichen Ausgangswert.

Diese Lücke stützt eine begrenzte Idee: Die Ansammlung somatischer Mutationen könnte eine relevante Einschränkung bleiben, selbst wenn viele andere fortschreitende Alterungsprozesse verschwänden. Sie belegt nicht, dass Mutationen die einzige Ursache des Alterns sind. Sie besagt nicht, dass die Beseitigung von Mutationen die berichteten Lebensalter ermöglichen würde. Die Studie modelliert weder eine Intervention noch die Schäden und Zielkonflikte einer Veränderung der Mutationsraten.

Der Wert der Übung ist kein Versprechen extremen Lebens. Sie ist eine Methode zu fragen, welche Ausfälle verbleiben, nachdem die offensichtlichen entfernt wurden.

Kurz zusammengefasst

Diese Studie verwendete ein demografisches und gewebebasiertes Zuverlässigkeitsmodell, um zu fragen, wie mutationsbedingter Zellverlust die Lebensdauer in einer kontrafaktischen Welt begrenzen könnte, in der fast jeder andere fortschreitende Alterungsprozess beseitigt worden wäre. Die Hintergrundsterblichkeit wurde für immer auf dem heutigen Schweizer Niveau von 30-Jährigen eingefroren. Nur vier modellierte Zellpopulationen wurden kombiniert, und weder Transplantation noch eine mutationssenkende Intervention war erlaubt. Unter der Annahme von Unabhängigkeit ergab das Modell eine mediane Lebensdauer von 156 Jahren und eine Überlebensmarke von einer Person unter 100.000 bei 470 Jahren. Als die Autoren jede mathematisch mögliche Beziehung zwischen Gewebeausfällen zuließen, erweiterten äußere Grenzen diese Werte auf 146–194 beziehungsweise 210–557 Jahre. Neuronen und Herzmuskelzellen wurden früher zu Engpässen als die modellierten Leber- und Atemwegspopulationen. Dies sind bedingte Simulationsergebnisse, keine beobachteten menschlichen Grenzen, Therapieprognosen oder Belege dafür, dass Menschen diese Lebensalter erreichen können.

Nüchtern geprüft

Was die Arbeit zeigt: In einem bewusst stark reduzierten Modell wird mutationsbedingter Verlust in weitgehend nicht teilenden Zellen erheblich früher zu einem wichtigen Engpass als ein eingefrorenes niedriges Hintergrundsterberisiko. Die genauen Ergebnisse hängen vom Organmodell, von

Abhängigkeitsannahmen und von Parametern tödlicher Mutationen ab.

Was nützlich, aber bedingt ist: Der integrierte Median beträgt bei gegenseitiger Unabhängigkeit 156 Jahre. Bei denselben Komponentenkurven, aber unbekannter Abhängigkeit ergeben mathematische äußere Grenzen 146–194 Jahre. Die Ein-zu-100.000-Marke des Modells liegt bei Unabhängigkeit bei 470 Jahren und über die Grenzen hinweg bei 210–557 Jahren.

Was sie nicht zeigt: Dass Menschen 194 oder 557 Jahre alt werden können; dass diese Lebensalter harte biologische Grenzen sind; dass somatische Mutationen die einzige Ursache des Alterns darstellen; dass irgendeine Behandlung die anderen Alterungsprozesse entfernen kann; oder dass eine Verringerung von Mutationen das modellierte Ergebnis erzeugen würde.

Wichtigste Einschränkungen: Vier Zellpopulationen stehen für einen ganzen Körper; die Hintergrundsterblichkeit wird für immer auf dem Niveau von 30-Jährigen eingefroren; Krebs und andere fortschreitende Alterungsmechanismen werden per Annahme entfernt; Organwechselwirkungen werden vereinfacht; Mutationsraten stammen aus real alternden Geweben; mehrere Versagensschwellen und tödliche Wahrscheinlichkeiten sind Modellentscheidungen; und das zentrale kontrafaktische Szenario kann in keiner entsprechenden menschlichen Population getestet werden.

Wie viel Vertrauen sollte ein allgemeines Publikum haben? Hohes Vertrauen darin, dass die berichteten Zahlen aus den angegebenen Modell- und Parameterentscheidungen folgen. Mittleres Vertrauen in den qualitativen Unterschied zwischen nicht teilenden und sich erneuernden Geweben innerhalb dieser Annahmen. Sehr geringes Vertrauen darin, dass irgendein hervorgehobenes Lebensalter eine erreichbare menschliche Lebensdauer vorhersagt.

Quellen

Efimov et al., Somatic mutations impose an entropic upper bound on human lifespan, npj Aging (2026), article in press
https://doi.org/10.1038/s41514-026-00421-6

Computational Aging Lab, model and analysis code
https://github.com/ComputationalAgingLab/somatic-mutations-simulation