

Forschungsausblick

Stefan H.E. Kaufmann über neue Waffen gegen Tuberkulose

Jochem Marotzke über Erdsystemforschung

James W. Vaupel über die Zukunft der alternden Gesellschaft

Research Outlook

Stefan H.E. Kaufmann about New Weapons against Tuberculosis

Jochem Marotzke about Earth System Research

James W. Vaupel about the Future of Aging Societies

FORSCHUNGSAUSBLICK | RESEARCH OUTLOOK



PROF. DR. DR. H.C. STEFAN H.E. KAUFMANN
MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR INFEKTIONS BIOLOGIE, BERLIN

Neue Waffen gegen Tuberkulose



FORSCHUNGSAUSBLICK | RESEARCH OUTLOOK

Infektionskrankheiten wurden schon häufig als besiegt eingestuft – jedes Mal wurde diese Hoffnung jedoch widerlegt. Ein Beispiel ist die Tuberkulose (Tbc), unter der die Menschen seit Urzeiten leiden und die derzeit wieder auf dem Vormarsch ist. Krankheitserreger können wir nicht von der Erde verbannen; vielmehr werden unsere Interventionsmaßnahmen durch die Evolution der Erreger immer stumpfer. Bei der Tbc greifen wir heute noch auf Nachweismethoden, Impfstoffe und Medikamente zurück, die vor Jahrzehnten entwickelt wurden. Weil die Tbc heute in erster Linie in armen Ländern wütet, wurden Forschung und Entwicklung für neue Behandlungsmethoden lange Zeit sträflich vernachlässigt. Erst mit der Einsicht, dass die reichen Länder auch für Krankheiten, die mit Armut assoziiert sind, Verantwortung tragen und dass diese Krankheiten in einer globalisierten Welt letztlich auch uns bedrohen, kommen Forschung und Entwicklung auf dem Gebiet der Tbc langsam wieder in Gang. Allmählich setzt sich die Erkenntnis durch, dass diese Herausforderungen am besten durch Partnerschaften zwischen Forschungslabors der öffentlichen Hand und Entwicklungsabteilungen der Industrie gemeistert werden können. Von Erfolg gekrönt kann dies aber nur werden, wenn kreative Anreize geschaffen werden, die es ermöglichen, dass innovative Ergebnisse der Grundlagenforschung in den reichen Ländern zu Medikamenten heranreifen, die den Menschen in den armen Ländern helfen.

EIN BLICK IN DIE VERGANGENHEIT

Irgendwann vor zehn bis zwanzigtausend Jahren wachte ein Mensch schweißgebadet unter Hustenanfällen auf, die in den darauf folgenden Tagen immer heftiger wurden. Der Kranke begann Blut zu spucken, nahm immer weniger Nahrung zu sich und verstarb bald darauf an Auszehrung. Zum ersten Mal war ein Mensch an Tbc erkrankt. Tbc ist eine uralte Infektionskrankheit, die hunderte von Millionen Menschenleben auf

dem Gewissen hat und bis heute zu den größten Gesundheitsbedrohungen der Menschheit zählt. Erste Hinweise auf Tbc finden sich in Knochenfunden aus dem Neolithikum ca. 5000 v. Chr. Erste echte Beschreibungen sind in 6000 Jahre alter Literatur Chinas und in 4000 Jahre alten religiösen Schriften Indiens nachzulesen. Auch die Bibel verweist mehrfach auf die Tbc. Mit modernsten gentechnologischen Methoden konnte in 4000 Jahre alten ägyptischen Mumien der Erreger der Tbc nachgewiesen werden. Die Krankheit tritt in zwei völlig unterschiedlichen Formen auf. Einmal als *Phthisis*, die als Schwindsucht einen eher vergeistigten Eindruck weckt, der in der Romantik schon fast verherrlicht wurde. Bis heute ist dies die häufigste Form der Tbc. Zum anderen als *Skrofulose*, bei der die Befallenen unter Geschwüren leiden und daher auf ihre Umgebung abstoßend wirken. Dieses Krankheitsbild ist heute fast vollständig verschwunden.

Ein Schüler des griechischen Philosophen und Arztes Hippokrates (460–370 v. Chr.) schrieb im dritten Buch des „Corpus Hippocraticum“: „... die wichtigste und bedrohlichste Erkrankung, die die meisten von uns tötet, ist Phthisis ...“ In den Kapiteln über die heiligen Krankheiten im „Corpus Hippocraticum“ vermutete ein anderer Autor dieser Schule die Vererbbarkeit der Tbc, wenn er feststellte, dass die Kinder von Eltern, die unter Phthisis leiden, auch mit dieser geboren werden. Die Übertragbarkeit der Krankheit wurde bereits von Aristoteles (384–322 v. Chr.) bemerkt.

Girolamo Fracastoro (1478–1553), der herausragende Politiker, Philosoph und Arzt der Renaissance, beschreibt schon sehr genau die Tbc und ihre Übertragung: „Es kann geschehen, dass jemand vollständig gesund ist, trotzdem durch den gewohnten Umgang und das Zusammenleben mit einem Schwindsüchtigen oder durch einen Zunder (hier: abgelegte Kleidung) diese Krankheit sich zuziehen konnte.“ Genauso wichtig aber fand Fracastoro erbliche Faktoren: „Es ist schon

erstaunlich festzustellen, wie in einer Familie alle Mitglieder bis in das fünfte und sechste Glied an ähnlichen Symptomen der Schwindsucht leiden und häufig im selben Alter versterben.“ Wie recht er doch hatte, der große Medicus; zwar wird die Tbc durch Erreger übertragen, das Risiko zu erkranken wird jedoch durch die Genetik des Wirts mitbestimmt.

Als Robert Koch (1843–1910) 1882 in Berlin den Erreger der Tbc erstmals beschrieb und damit das goldene Zeitalter der medizinischen Mikrobiologie einläutete, hatte er anfangs mit großen Widerständen zu kämpfen. Insbesondere der einflussreiche Pathologe Rudolf Virchow ließ sich nur schwer von seiner Meinung abbringen, dass die Tbc eine krebsartige Erkrankung darstelle. Die Beweise Kochs waren jedoch schlagend. Mit Hilfe aufwändiger Färbemethoden und der Mikrophotographie konnte er den Erreger regelmäßig im infizierten Gewebe nachweisen; auf den von ihm eigens entwickelten festen Kulturmedien gelang ihm die Anzucht der Erreger, mit denen er im Tiermodell die Krankheit wieder hervorrufen konnte.

Mit seiner epochalen Entdeckung begründete Koch die Ära der Tbc-Forschung, die die mikrobiologische Diagnostik, Prävention und Therapie der Tbc ermöglichte. Diese Forschungsrichtung wurde von den politischen Führungen Europas des späten 19. Jahrhunderts stark gefördert, war doch die Tbc Ursache Nummer eins für die hohen Sterberaten in den schnell wachsenden Großstädten besonders unter der arbeitenden Bevölkerung: Knapp 50% der Todesfälle der 25- bis 40-Jährigen gingen auf das Konto der Schwindsucht. Die von Koch beschriebene Anzucht und Färbung wurden daher rasch in ein diagnostisches Nachweisverfahren umgesetzt. Kochs Versuch einer Impfung gegen Tbc endete dagegen in einem Desaster. Knapp 20 Jahre später versuchten zwei französische Wissenschaftler – Albert Calmette (1863–1933) und Camille Guérin (1872–1961) – einen neuen Anlauf. Sie schwächten den Erreger der Rinder-Tbc in mühsamen, mehr als zehn Jahre dauernden Kulturversuchen ab. Schließlich hatten sie 1921 einen vollständig attenuierten Impfstamm gewonnen, der in den folgenden Jahren Zehntausenden von Neugeborenen verabreicht wurde, die in Familien mit Tbc-Kranken zur Welt kamen. Trotz des hohen Risikos an Kleinkind-Tbc zu erkranken, brach bei den geimpften Babys nur selten die Krankheit aus. Der Impfstoff hatte seine Wirksamkeit bewiesen. Heute ist der BCG-Impfstoff mit vier Milliarden verabreichten Dosen der weltweit am häufigsten eingesetzte Impfstoff überhaupt. Das erste Chemotherapeutikum gegen Tbc entwickelte 1944 der US-Amerikaner Salman A. Waksman (1888–1973). Bald folgten weitere Tuberkulotika und Anfang der 1960er Jahre hatte das Arsenal von Medikamenten gegen Tbc eine beachtliche Größe erreicht. Die Gefahr schien gebannt.

DIE LAGE HEUTE: ERGEBNIS VERPASSTER GELEGENHEITEN

In der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts galt die Tbc wie auch andere Infektionskrankheiten als besiegt. Dies stellte sich bald als gefährliche Fehleinschätzung heraus. Noch immer werden ein Viertel aller Todesfälle durch übertragbare Krankheiten verursacht. Die unrühmliche Liste der todbringenden Seuchen wird von drei Infektionskrankheiten angeführt, die in erster Linie in armen Ländern wüten und zusammen jährlich rund 5 Millionen Menschenleben auf dem Gewissen haben: AIDS (Acquired Immuno Deficiency Syndrome), Tbc und Malaria.

**INFEKTIONSKRANKHEITEN WURDEN SCHON
HÄUFIG ALS BESIEGT EINGESTUFT – JEDES MAL
WURDE DIESE HOFFNUNG JEDOCH WIDERLEGT.**



1993 sah sich die Weltgesundheitsbehörde WHO gezwungen, die Tbc als globale Bedrohung auszurufen. Seitdem sind etwa 100 Millionen Menschen neu an Tbc erkrankt, von denen rund 30 Millionen Menschen starben. Dabei erkranken nur die wenigsten Menschen, die sich angesteckt haben. Geschätzte zwei Milliarden Menschen – knapp ein Drittel der Weltbevölkerung – ist derzeit mit dem Tuberkelbazillus infiziert. Bei den weitaus meisten Personen kann die körpereigene Abwehr den Keim in Schach halten, ohne ihn allerdings abzutöten. Kommt es zu einer Schwächung der Immunität, bricht die Krankheit aus – häufig erst Jahre nach der Ansteckung. Wichtigster Auslöser für eine Schwächung der körpereigenen Abwehr ist heute das Humane Immundefizienz Virus (HIV). Fünfzehn Millionen Menschen sind bereits mit dem Tbc- und dem AIDS-Erreger doppel-infiziert. Kein Wunder, dass in Afrika die Tbc die Haupttodesursache für Menschen mit HIV ist und dass HIV wiederum zur treibenden Kraft der Tbc-Ausbreitung in Afrika wurde. Weltweit sterben mehr als zweihundertfünfzigtausend Menschen jährlich, weil sie zugleich mit den Erregern von AIDS und Tbc infiziert sind. Ebenso bedrohlich ist die Zunahme an multiresistenten Tbc-Fällen, die mit den besten verfügbaren Medikamenten nicht mehr behandelbar sind. Fünfzig Millionen Menschen sind bereits mit multiresistenten Tuberkelbazillen infiziert, von denen fünfhunderttausend jährlich erkranken. Am bedrohlichsten ist jedoch die sogenannte extensiv-resistente Tbc, die bereits in 50 Ländern aufgetreten ist. Für diese Krankheit gibt es praktisch keine Behandlungsmöglichkeiten, da der Erreger gegen alle herkömmlichen Medikamente resistent ist.

Wie konnte es so weit kommen? Das Tbc-Fiasko von heute ist das Resultat verpasster Möglichkeiten der Vergangenheit. Noch immer wird etwa in den Entwicklungsländern die von Robert Koch vor über 125 Jahren entwickelte Färbemethode zur Tbc-Diagnose eingesetzt. Bei der Hälfte aller Tbc-Patienten, besonders wenn sie mit HIV koinfiziert sind, versagt dieser Test jedoch. Der vor über 80 Jahren entwickelte BCG-Impfstoff schützt zwar Neugeborene vor der Kleinkind-Tbc, die häufigste Form der Krankheit, die Lungen-Tbc der Erwachsenen, kann der Impfstoff jedoch nicht verhindern. Und: Seit dem erstmaligen Einsatz von Antibiotika zur Tbc-Behandlung vor einem halben Jahrhundert hatte der Erreger ausreichend Zeit, dagegen Resistenzen zu entwickeln. Den multi- und extensiv-resistenten Tbc-Fällen können die verfügbaren Medikamente wenig bzw. gar nichts entgegensetzen. Bei der Tbc bauen wir heute also auf den Forschungserfolgen des vorletzten und frühen letzten Jahrhunderts auf – und das genügt bei weitem nicht!



DIE UNRÜHMLICHE LISTE DER TODBRINGENDEN SEUCHEN WIRD VON DREI INFektionsKRANKHEITEN ANGEFÜHRT, DIE IN ERSTER LINIE IN ARMEN LÄNDERN WÜTEN UND ZUSAMMEN JÄHRLICH RUND 5 MILLIONEN MENSCHENLEBEN AUF DEM GEWISSEN HABEN: AIDS, TBC UND MALARIA.

Wie konnte es zu solch eklatanten Versäumnissen kommen? Mit dem zunehmenden Lebensstandard der Menschen in Westeuropa und Nordamerika nahm dort das Risiko ab, an Tbc zu erkranken. Gewiss, mit der Einnahme von drei bis vier Medikamenten über sechs bis neun Monate ist die Behandlung der Tbc außerordentlich aufwändig und nicht frei von beträchtlichen Nebenwirkungen – aber sie hilft. Damit war der Tbc in Westeuropa und Nordamerika vermeintlich der Schrecken genommen. Auch in der Sowjetunion konnte die Tbc erfolgreich eingedämmt werden. In den Entwicklungsländern Südostasiens, Lateinamerikas und Afrikas schwelte die Bedrohung dagegen weitgehend unbeachtet weiter. In den 1980er Jahren änderten sich allerdings die Bedingungen dramatisch, und seit einem Vierteljahrhundert ist die Tbc wieder auf dem Vormarsch. Erstens brach in den Nachfolgestaaten der Sowjetunion die strenge Gesundheitsüberwachung weitgehend zusammen. Zunehmend wurde die Behandlung frühzeitig abgebrochen und so der Entwicklung resistenter Erregerstämme Tür und Tor geöffnet. Besonders die Arbeitslager und Gefängnisse in den Staaten der früheren Sowjet-

union entwickelten sich zu Brutkästen für die Tuberkelbazillen. Unter den etwa eine Million Gefangenen leiden rund einhunderttausend Menschen an offener Tbc und das unter Zuständen, die für die Ausbreitung optimal sind. Zweitens hat sich HIV seit seiner Entdeckung 1980 über den ganzen Globus ausgebreitet. Die durch die HIV-Infektion hervorgerufene Immunschwäche ermöglicht die Reaktivierung der ruhenden Tuberkelbazillen und somit den Ausbruch der Krankheit. Auch wenn die tödliche Liaison zwischen AIDS- und Tbc-Erreger in Afrika besonders dramatische Formen angenommen hat, hat HIV auch zum Wiederaufflackern der Tbc in Asien und den Nachfolgestaaten der Sowjetunion entscheidend beigetragen.

FEHLENDE ANREIZE FÜR NEUENTWICKLUNGEN TROTZ GROSSEM MEDIZINISCHEM BEDARF

Warum aber wurden in den letzten 30 Jahren keine neuen Medikamente entwickelt? Warum gibt es keinen wirksameren Impfstoff? Mit der Möglichkeit zur Behandlung der Tbc wuchs die falsche Gewissheit, das Problem sei unter Kontrolle. Auch wurden die verfügbaren Medikamente zu Niedrigpreisen angeboten, nachdem ihr Patentschutz abgelaufen war. Dies senkte zwar die Behandlungskosten deutlich, nahm aber auch der Pharmaindustrie jeglichen Anreiz zur Entwicklung neuer Produkte. Für die Neuentwicklung von Medikamenten muss für die Pharmaindustrie nicht nur der medizinische Bedarf vorhanden sein, auch der finanzielle Anreiz muss stimmen. Bei der Tbc, die sich immer mehr zu einer Krankheit armer Länder entwickelte, stimmte dieses Verhältnis nicht mehr. Neue Medikamente waren nicht gefragt, da sie auf Grund ihres höheren Preises gegen die bereits vorhandenen Medikamente nicht konkurrenzfähig waren. Der Wunsch etwa nach einer deutlichen Verkürzung der Behandlungsdauer von sechs bis neun Monaten auf sechs bis neun Wochen reichte als Anreiz für Neuentwicklungen nicht aus. Mit der Zunahme an resistenten Tbc-Erregern entstand zwar ein immer größerer medizinischer Bedarf, der finanzielle Anreiz blieb allerdings aus. Auf diese Weise rutschte die Tbc in die Kategorie der vernachlässigten Krankheiten, bei denen sich Gewinnaussichten und dringender Bedarf diametral gegenüberstehen. Allmählich kam die Tbc-Forschung zum Stillstand. Zu aufwändig waren die Versuchsbedingungen; zu gering waren die Aussichten auf Durchbrüche aufgrund der Komplexität der Krankheit; zu wenig glamourös war die Tbc selbst. Gegen Ende des letzten Jahrhunderts lagen die Forschungsausgaben weltweit gerade mal bei einigen Millionen Euro und stiegen zum Jahrhundertwechsel auf knappe 50 Millionen Euro an. Erst mit Beginn des 21. Jahrhunderts änderte sich die Situation langsam, aber sicher. Derzeit werden weltweit geschätzte 300 bis 400 Millionen Euro jährlich für die Tbc-Forschung

ausgegeben. Der Aufwärtstrend beruht in erster Linie auf der Erkenntnis, dass Forschung einen wichtigen Beitrag zur Bekämpfung der großen Gesundheitsprobleme leisten kann, selbst wenn sie in armen und reichen Ländern ungleich auftreten. Vertreten wird diese Ansicht besonders vehement von Bill und Melinda Gates, die heute mit ihrer Stiftung einen Großteil der Forschung zu Tbc unterstützen. Auch staatliche Förderinstrumente berücksichtigen Forschung über Tbc und andere vernachlässigte Krankheiten stärker als früher. In Europa geschieht dies in erster Linie über die Rahmenprogramme der EU. Allerdings liegt die Forschungsförderung für Tbc noch deutlich unter dem geschätzten Bedarf von jährlich ca. einer Milliarde Euro. So macht der weltweite Förderbetrag für die Tbc-Forschung lediglich ein Fünftel der AIDS-Forschungsgelder aus.

MECHANISMEN DER INFECTABWEHR BEI DER TBC

Wenn ein Patient mit offener Tbc hustet, sprüht er zahlreiche Mikrotröpfchen in die Umgebung, die wenige Tuberkelbazillen einschließen. Werden die Tröpfchen eingeatmet, gelangen sie in die tieferen Lungenbläschen, wo sie von Fresszellen der Lunge – den sogenannten Alveolar-Makrophagen – aufgenommen werden. Die Makrophagen wandern in das Lungengewebe, wo sich einige von ihnen ansiedeln und eine lockere Läsion bilden. Andere erreichen die Lymphknoten, in denen sie eine Immunantwort stimulieren. Unter dem Einfluss der spezifischen Immunantwort entstehen am Ort der Erreger-Absiedlung strukturierte Granulome, in denen die Erreger eingemauert werden. Dies ist allerdings kein statischer Prozess, sondern eine dynamische Auseinandersetzung unterschiedlicher Immunzellen mit dem Erreger. Um die Immunattacke zu überstehen, stellen die Tbc-Erreger ihren Stoffwechsel fast vollständig ein. Sie verfallen in einen „Schlafzustand“, in dem sie schwer angreifbar sind, sich aber auch nicht mehr vermehren. Solange das Gleichgewicht zwischen Immunabwehr und Tbc-Erreger austariert ist, bleibt die Infektion kontrolliert und der Krankheitsausbruch wird verhindert. Verändert sich dieses labile Gleichgewicht zu einem späteren Zeitpunkt zugunsten des Erregers, werden die Keime „aufgeweckt“ und vermehren sich – eine aktive Tbc bricht aus. Bei dem nun tobenden Kampf zwischen Immunabwehr und Erregern sterben viele Zellen ab – es entsteht eine käsige Masse, in der riesige Mengen an Tuberkelbazillen heranwachsen. Der Schutzwall bricht zusammen. Erreger werden über die Atemwege nach außen abgehustet und gelangen über den Blutkreislauf in andere Organe. Die enorme Belastung von mehr als einer Billion (10^{12}) Tbc-Bakterien in diesem Stadium der Krankheit ist auch Grund für die Notwendigkeit zur Behandlung mit mehreren Medikamenten. Bei einer angenommenen Mutationsrate von eins zu

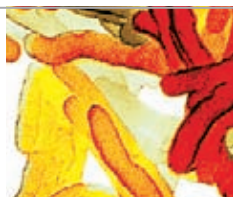
einer Million ($1/10^6$) ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass sich unter einer Billion Bakterien spontan Keime entwickeln, die gegen ein Tuberkulotikum resistent sind. Bei Behandlung mit drei verschiedenen Medikamenten reduziert sich dagegen das Risiko auf einen in einer Trillion ($1/10^{18}$) Keime, die gegen alle drei Medikamente resistent werden – praktisch ein Ding der Unmöglichkeit.

In der Lunge eines Patienten mit aktiver Tbc finden wir nebeneinander sogenannte „verkäste Läsionen“ mit stoffwechselaktiven Tuberkelbazillen und sogenannte „produktive Granulome“, in denen die Erreger weiterhin im Schlafzustand verbleiben. Durch die Therapie werden die stoffwechselaktiven Keime abgetötet, die ruhenden Keime dagegen nicht angegriffen. Nach Eliminierung der stoffwechselaktiven Keime wachen die schlafenden Tuberkelbazillen auf, und der Kampf zwischen Immunabwehr und stoffwechselaktiven Erregern beginnt von neuem. Dieser Zyklus kann sich mehrfach wiederholen. Es ist anzunehmen, dass der wiederholte Übergang vom Schlafzustand, in dem die Keime gegen Medikamente resistent sind, in den aktiven Wachzustand, in dem die Keime Schaden anrichten aber auch behandelbar sind, wesentlich für die lange Behandlungsdauer von 6 bis 9 Monaten verantwortlich ist. Neue Medikamente, die schlafende Tbc-Erreger abtöten, könnten daher die Behandlungsdauer deutlich verkürzen. In mehreren Laboratorien wird derzeit an solchen Medikamenten gearbeitet.

IMPfstoffentwicklung gegen Tbc

Weltweit forschen derzeit mehrere Arbeitsgruppen intensiv über neue Impfstoffe gegen Tbc. Viel zu lange hatte man sich auf die Schutzwirkung des BCG-Impfstoffs verlassen, der zwar Kleinkinder schützt, die Lungen-Tbc des Erwachsenen jedoch nicht verhindert. BCG aktiviert wahrscheinlich Helfer-T-Zellen, die die Einmauerung der Erreger bewerkstelligen und somit die Aussaat der Tuberkelbazillen in den ersten Lebensjahren verhindern. Eine Abtötung der Bakterien gelingt allerdings nicht. Nach einigen Jahren lässt die Impfwirkung nach und die eingeschlossenen Bakterien können nun aufwachen und die sogenannte Reaktivierungs-Tbc auslösen. Dies führt zur Lungen-Tbc in Erwachsenen, auch wenn sie mit BCG geimpft sind.

**DAS TBC-FIASKO VON HEUTE
IST DAS RESULTAT VERPASSTER MÖGLICHKEITEN
DER VERGANGENHEIT.**





FÜR DIE NEUENTWICKLUNG VON MEDIKAMENTEN MUSS FÜR DIE PHARMAINDUSTRIE NICHT NUR DER MEDIZINISCHE BEDARF VORHANDEN SEIN, AUCH DER FINANZIELLE ANREIZ MUSS STIMMEN.

Auf den Kenntnissen der Immunologie aufbauend soll nun eine Impfung entwickelt werden, die den Ausbruch der Erkrankung über einen langen Zeitraum hinweg verhindert und auch gegen die Lungen-Tbc des Erwachsenen schützt. Generell werden zwei Strategien verfolgt. Die erste Strategie versucht im Prinzip den Schutz, der durch die derzeit verfügbare BCG-Impfung erreicht wird, durch einen zweiten Impfstoff zu verstärken. Hierzu werden sogenannte Booster-Vakzinen entwickelt, die aus immundominanten Antigenen bestehen. Um einen möglichst wirksamen Schutz hervorzurufen, müssen die Antigene zusammen mit Adjuvanzen (also Stoffen, die die Immunantwort verstärken) als sogenannte Spaltvakzine verabreicht werden, die gezielt die geeignete Immunantwort stimulieren. Diese Adjuvanzen täuschen dem Immunsystem eine Infektion mit dem entsprechenden Erregertyp vor, in diesem Fall mit Tuberkelbazillen. Derzeit befinden sich mehrere Impfstoffe dieser Art in klinischen Studien.

Der zweite Ansatz versucht, BCG durch einen wirkungsvolleren Lebendimpfstoff zu ersetzen, der über einen langen Zeitraum den Krankheitsausbruch verhindert. Am Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie verfolgen wir diese Strategie. Aufbauend auf unseren Einblicken in die Immunantwort gegen Tbc haben wir einen rekombinanten BCG-Impfstoff konstruiert, der eine stärkere und länger anhaltende Immunantwort auslöst, also qualitativ und quantitativ besser als BCG ist. Zudem ist er sicherer als BCG. Der Impfstoff befindet sich derzeit in einer klinischen Studie der ersten Phase, in der seine Sicherheit für den Menschen überprüft wird.

Möglicherweise müssen in Zukunft die beiden Impftypen kombiniert werden: Auf eine erste Impfung mit einer verbesserten BCG-Alternative folgt ein Booster mit dem bestmöglichen Spaltvakzine-Kandidaten.

Die derzeit entwickelten Impfstoff-Kandidaten sollen den Krankheitsausbruch verhindern. Besser wäre ein Impfstoff, der die Infektion verhindert oder den Tbc-Erreger zügig nach seinem Eindringen in den Menschen abtötet. Diese Ansätze sind äußerst ehrgeizig, und es bedarf weiterer Grundlagenforschung, um dieses Ziel zu erreichen. Wir versuchen, unseren rekombinanten BCG-Impfstoffkandidaten weiter zu verbessern. Erst einmal möchten wir seine Effektivität verstärken, indem wir in den Impfstoff Gene für wichtige Botenstoffe

der schützenden Immunantwort einpflanzen und weiterhin Gene entfernen, mit denen der Impfstoff die körpereigene Immunantwort abschwächt. Zweitens versuchen wir, den Impfstoff sicherer zu machen, indem wir seine Lebensdauer beschränken. Der Impfstoff soll im Menschen lediglich so lange überleben, bis eine wirksame Immunantwort aufgebaut ist, danach soll er rasch absterben. Ein Lebendimpfstoff mit begrenzter Lebensdauer wird besonders für die Impfung von HIV-positiven Neugeborenen gefordert, denn aufgrund ihres geschwächten Immunsystems stellen für sie Lebendimpfstoffe – also auch der eingesetzte BCG-Impfstoff – generell ein gewisses Risiko dar.

Schließlich wird die Impfung von latent infizierten Menschen angestrebt – immerhin ein Drittel der Weltbevölkerung. Augenmerk wird dabei in erster Linie auf Antigene gelegt, die der Tbc-Erreger während des Schlafzustands exprimiert. BCG selbst scheint im Gegensatz zum Tbc-Erreger nicht in einen Schlafzustand zu verfallen. Daher exprimiert der Impfstoff diese Antigene – wenn überhaupt – nur schwach. Wir bestücken derzeit unseren Impfstoffkandidaten mit Antigenen des Schlafzustands, so dass der Körper durch die hervorgerufene Immunantwort in die Lage versetzt wird, Tuberkelbazillen während der latenten Infektion im Gesunden anzugreifen.

Einige Impfstoffkandidaten stehen kurz vor der entscheidenden letzten klinischen Prüfung, in der die Schutzwirkung gegen eine natürliche Infektion mit Tuberkelbazillen getestet wird. Hierzu sind außerordentlich große Studienpopulationen nötig, die in Regionen mit hohem Tbc-Vorkommen leben. Solche Impfstudien nehmen mehrere Jahre in Anspruch. Noch länger müssen wir auf die Ergebnisse von Kombinationsimpfungen aus einer verbesserten BCG-Alternative und einer Booster-Vakzine warten. Wie klinische Studien mit Hilfe von Biomarkern verkürzt werden können, möchte ich im Folgenden diskutieren.

AUF DER SUCHE NACH BIOMARKERN

Generell gesprochen sind Biomarker verlässliche Indikatoren eines physiologischen oder pathologischen Prozesses oder einer Antwort auf eine medizinische Intervention. Für die Tbc werden dringend Biomarker benötigt, die:

- eine aktive Tbc verlässlich und möglichst früh diagnostizieren
- voraussagen, ob eine Infektion mit dem Tuberkelbazillus latent bleibt oder später in eine offene Tbc umschlägt (in anderen Worten prognostische Biomarker, die das Risiko einer Erkrankung voraussagen können)
- den Ausgang einer Intervention (also einer Impfung oder einer Behandlung mit einem Tuberkulotikum) voraussagen, also Erfolg oder Fehlschlag anzeigen.

Unsere Überlegungen zur Identifizierung von Biomarkern gingen von der Tatsache aus, dass die meisten Infizierten den Tbc-Erreger Zeit ihres Lebens erfolgreich kontrollieren, während in einer kleinen Gruppe die Tbc innerhalb von wenigen Jahren ausbricht. Wir gingen mit anderen Worten davon aus, dass die körpereigene Immunantwort über Mechanismen verfügt, die den Tuberkelbazillus effektiv in Schach hält. Sollte dies zutreffen, dann sollten wir in der Lage sein, Biomarker des Schutzes gegen Tbc zu definieren und diese für die oben genannten Zwecke zu nutzen. Hierzu wurden an sieben klinischen Zentren in Afrika langjährige Studien mit Haushaltskontakten von Personen, die neu mit offener Tbc diagnostiziert wurden, aufgenommen. Die Haushaltskontakte werden über zwei Jahre verfolgt, um festzustellen, wer innerhalb dieses Zeitraums an Tbc neu erkrankt und wer gesund bleibt. Wir gehen davon aus, dass mehr als 90% der Haushaltskontakte gesund bleiben, während 5 bis 10% an Tbc erkranken. Alle sechs Monate wird den Studienteilnehmern Blut entnommen, das auf unterschiedliche Marker hin untersucht wird. Retrospektiv sollen dann die Biomarker identifiziert werden, die eine Unterscheidung der beiden Gruppen erlauben. Wir glauben nicht, dass ein einzelner Biomarker ausreichen wird, sondern gehen vielmehr davon aus, dass eine maßgeschneiderte Biosignatur aus unterschiedlichen Biomarkern den Schlüssel zur Lösung bietet.

Welche Parameter erfassen wir? Als erstes untersuchen wir die spezifische T-Zellantwort auf Antigene, die der Tbc-Erreger während des Schlaf- bzw. Wachzustands bevorzugt exprimiert. Unter über achtzig unterschiedlichen Antigenen wurden zwanzig ausgewählt. Die Immunantwort wird über die Messung von zwanzig unterschiedlichen Zytokinen, die die T-Zellen nach antigenspezifischer Reizung sezernieren, ermittelt. Zytokine sind lösliche Botenstoffe, die die Immunantwort koordinieren. Als zweites werden globale Genexpressionsprofile der Blutzellen ermittelt. Hierbei wird festgestellt, welche Gene an- oder abgeschaltet sind, so gewinnen wir einen Überblick über die körpereigene Reaktion auf den Tbc-Erreger. In Vorversuchen konnten wir zeigen, dass eine Handvoll unterschiedlich exprimierter Gene des aus rund dreißigtausend Genen bestehenden Humangenoms für eine Unterscheidung zwischen latent infizierten Gesunden und Patienten mit aktiver Tbc ausreichen. Schließlich führen wir Metabolom-Studien durch, bei denen hunderte von kleinen Molekülen im Blutserum analysiert werden. Dies gewährt uns biochemische Einblicke in die Vorgänge während der Erregerkontrolle und dem aktiven Krankheitsprozess. Auch das Metabolom ermöglicht eine verlässliche Unterscheidung zwischen latent infizierten Gesunden und Tbc-Patienten. Die Bestimmung von Biomarkern bei der Tbc ist ein dornenreicher Weg, den ich dennoch für sinnvoll halte. Hier sind meine Gründe:

→ Wie oben beschrieben, wurden mehrere klinische Studien mit Impfstoffkandidaten gegen Tbc aufgenommen. Ein Monitoring der Impfstudien mit Biomarkern sollte eine faktenbasierte Wahl der besten Impf-Kombination erlauben. Surrogat-Endpunkte, die verlässlich und frühzeitig das Risiko eines Tbc-Ausbruchs in der geimpften Population anzeigen, können Impfstudien deutlich abkürzen.

→ Ganz ähnlich kann das Monitoring mit Biomarkern klinische Studien mit neuen Medikamenten gegen Tbc beschleunigen.

→ Weltweit sind zwei Milliarden Menschen mit dem Tuberkelbazillus infiziert, von denen runde 10% mit dem Risiko leben, im Laufe ihres Lebens an offener Tbc zu erkranken. Wenn wir diese Risiko-Population identifizieren können, kann bei ihnen ein Tbc-Ausbruch durch prophylaktische Chemotherapie verhindert werden.

Für Grundlagenforscher im Gebiet der Tbc kommt ein weiterer Gewinn hinzu. Die globalen Genexpressions- und Metabolom-Analysen werden zwar häufig als hypothesenlos kritisiert. Sie generieren aber neue Hypothesen, die zur Aufklärung bislang unbekannter Mechanismen der Krankheitsentstehung führen können. Damit schließt sich der Kreis: Befunde der Grundlagenforschung eröffnen neue Wege zur Behandlung der Tbc, deren Wert in klinischen Studien ermittelt wird. Reziprok fließen Informationen aus den klinischen Studien zurück in die Grundlagenforschung, die zur Überprüfung neuer Hypothesen anregen.

BEFUNDE DER GRUNDLAGENFORSCHUNG ERÖFFNEN NEUE WEGE ZUR BEHANDLUNG DER TBC, DEREN WERT IN KLINISCHEN STUDIEN ERMITTELT WIRD. INFORMATIONEN AUS DIESEN STUDIEN WIEDERUM FLIEßEN ZURÜCK IN DIE GRUNDLAGENFORSCHUNG, DIE ZUR ÜBERPRÜFUNG NEUER HYPOTHESEN ANREGEN.



NEUE PARTNERSCHAFTEN IM KAMPF GEGEN EINE ALTE BEDROHUNG

Der von uns entwickelte Impfstoffkandidat gegen Tbc wurde an die Vakzine Projekt Management GmbH lizenziert, die ihn derzeit mit großem Engagement durch die erste klinische Prüfung führt. Diese vom Bundesministerium für Bildung und Forschung unterstützte Organisation hat sich zum Ziel gesetzt, neue Impfstoffkandidaten aus der akademischen Forschung durch klinische Studien zu führen, so dass sie in der Pharmaindustrie ausreichend Interesse wecken. Dies ist na-

türlich leichter gesagt als getan, da die Tbc in erster Linie ein Problem armer Länder bleibt. Für vernachlässigte Krankheiten müssen Anreize geschaffen werden, die die Weiterentwicklung von Medikamenten in kostenaufwändigen klinischen Studien attraktiv machen. Die Kosten hierfür liegen erfahrungsgemäß in der Größenordnung von 20 bis 50 Millionen Euro – selbst für die Pharmaindustrie kein Pappentier.

Wenn man ein neues Medikament für Menschen, die unter Tbc leiden, zu einem erschwinglichen Preis anbieten will, kann man keine hohe Rendite erwarten. Neue Partnerschaften müssen geschmiedet werden, bei denen alle an einem Strang ziehen. Bereits jetzt gibt es zwischen Forschungslaboratorien der öffentlichen Hand und Entwicklungslaboratorien der Privatindustrie zahlreiche Verknüpfungen. Diese sogenannten „Public-Private Partnerships“ müssen durch Stiftungen sowie staatliche und zivilgesellschaftliche Organisationen gestärkt werden. Präzedenzfälle hierfür gibt es bereits. Der Globale Fonds zur Bekämpfung von AIDS, Tbc und Malaria und die Globale Allianz für Vakzinierung und Immunisierung sorgen dafür, dass Menschen in den armen Ländern die verfügbaren Impfstoffe und Medikamente gegen die wichtigsten Infektionskrankheiten erhalten. Dabei arbeiten Industriepartner, staatliche und zivilgesellschaftliche Organisationen sowie große Stiftungen eng zusammen. Empfänger sind zunehmend nicht mehr die Regierungen, sondern zivilgesellschaftliche Organisationen, die nach Bewilligung ihres Antrags durch Gutachtergremien für genau umschriebene Projekte gefördert werden. Auch nach der Bewilligung hängt die weitere Förderung von der Erfüllung erfolgreicher Meilensteine ab. Nach solch einem Modell sollte ein Fonds für globale Gesundheitsforschung gegen vernachlässigte Krankheiten aufgebaut werden.

Die Millennium-Entwicklungsziele bis zum Jahr 2015, die die Vereinten Nationen zu Beginn dieses Jahrhunderts proklamierten, haben in vier der acht gesteckten Ziele ansteckende Krankheiten oder damit zusammenhängende Gesundheitsprobleme ins Visier genommen: die Verringerung der Kindersterblichkeit, die Senkung der Müttersterblichkeit, die Verringerung der Bedrohung durch AIDS, Tbc, Malaria und andere schwere Krankheiten sowie der Zugang zu sauberem Wasser und zu Sanitäreinrichtungen. Die beratende Kommission der Weltgesundheitsbehörde zu den Millennium-Entwicklungszielen hat sich dabei auch Gedanken um längerfristige Problemlösungen gemacht und die Einrichtung eines Fonds für globale Gesundheitsforschung ausdrücklich angeregt. Solch ein Fonds soll Förderprogramme entwickeln, die sowohl die zielgerichtete Grundlagenforschung unterstützen als auch Anreize zur Weiterentwicklung vielversprechender Strategien schaffen.

KREATIVE ANREIZE

Verschiedene Anreize bieten sich an, um Grundlagenforschung und Entwicklung zu fruchtbarer Zusammenarbeit zu motivieren. Am Anfang steht die gezielte Forschungsförderung, um das Thema für Grundlagenforscher attraktiver zu machen. Nach dem Motto „fördern und fordern“ sollte allerdings sehr früh geklärt werden, wie die Entdeckung in die Entwicklung eines Produkts übersetzt werden kann, das für die Menschen in armen Ländern erschwinglich ist. Die „Bill und Melinda Gates“-Stiftung praktiziert bereits ein „Global Access Program“, bei dem Forschung und Entwicklung großzügig unterstützt werden, aber unter der Voraussetzung, dass das endgültige Medikament in Ländern der Armut zu einem erschwinglichen Preis angeboten wird. Für die Industrieländer ist dagegen ein höherer Preis gestattet. Bei solch einem Zwei-Preis-System kann der hohe Preis in Industrieländern zumindest teilweise die Verluste durch den niedrigen Preis in den Entwicklungsländern kompensieren. Auch kann bereits in einer frühen Entwicklungsphase die Abnahme des Medikaments nach seiner erfolgreichen Zulassung zu einem festgelegten Preis garantiert werden. Bei hunderten von Millionen Dosen kann sich auch ein kleiner Gewinn zu einer beträchtlichen Summe addieren. Dieses Konzept wird heute vereinzelt unter dem Begriff „advanced market commitment“ erfolgreich umgesetzt. Eine interessante Möglichkeit wurde vor kurzem in den USA eingeführt. Wer ein Medikament für eine vernachlässigte Krankheit auf den Markt bringt, erhält einen Coupon, der es erlaubt, ein zweites Medikament im Schnellverfahren durch die amerikanische Zulassungsbehörde zu schleusen. Anstelle von etwa 18 Monaten kann das Medikament bereits nach 6 bis 12 Monaten zugelassen werden. Dabei soll nicht schlampiger oder großzügiger gearbeitet werden, sondern lediglich zügiger. Den Coupon muss die Firma nicht selbst nutzen, sie kann ihn auch meistbietend weiterverkaufen. Bei einem Blockbuster-Medikament mit einer Milliarde Euro Umsatz kann sich ein Zeitgewinn von 6 bis 12 Monaten schnell zu einem finanziellen Gewinn von mehreren hundert Millionen Euro addieren. Ich glaube zwar, dass dieses System für Europa weniger geeignet ist. Es zeigt aber, dass hier noch viel Raum für kreative Ideen ist, insbesondere wenn sich Politik, Wirtschaft, Stiftungen und Zivilgesellschaft zusammenschließen. Eile ist allerdings geboten, denn um mit Gandhi zu sprechen: „Die Zukunft hängt davon ab, was wir in der Gegenwart tun“.

LITERATUR:

Stefan H.E. Kaufmann: Wächst die Seuchengefahr? Globale Epidemien und Armut: Strategien zur Seucheneindämmung in einer vernetzten Welt. S. Fischer Verlag, Frankfurt/M. 2008

PROF. DR. DR. H.C. STEFAN H.E. KAUFMANN
MAX PLANCK INSTITUTE FOR INFECTION BIOLOGY, BERLIN

New Weapons against Tuberculosis

Infectious diseases are often classified as having been eradicated – however, this hope has been thwarted over and over again. An example is tuberculosis (TB), which people have suffered from since time immemorial and which is currently on the rise again. It is impossible to eliminate pathogens from the Earth; on the contrary, due to the evolution of the latter, the measures at our disposal to intervene against them are becoming increasingly blunt. In the case of TB, we still resort today to detection methods, vaccines and drugs developed decades ago. Because TB is primarily raging in poor countries today, research and development for new treatment methods have been sorely neglected for decades. It is only as a result of the realization that rich countries also have responsibility for poverty-related diseases and that – in a globalized world – these diseases ultimately also represent a threat to us that TB research and development is slowly getting off the ground again. The recognition that these challenges are best met through partnerships between public research laboratories and the development departments of pharmaceutical companies is also gradually gaining acceptance. This process can only be crowned with success, however, if creative incentives are established that make it possible to translate the innovative results of basic research in affluent countries into drugs that help people in resource-poor countries.

A LOOK BACK AT THE PAST

Sometime between 10,000 and 20,000 years ago, a human being woke up bathed in sweat and was seized by fits of coughing that became increasingly worse over a number of days. The invalid began to cough up blood, then ate increasingly less and soon died of consumption. A human being had contracted TB for the first time. TB is an age-old infectious disease that has claimed millions of lives and poses one of the greatest threats to present day human health. The first indications of TB can be found in bone finds from the Neolithic period, approximately 5,000 years BC. The first descriptions of the disease can be read in 6,000-year-old Chinese texts and in 4,000-year-old Indian religious documents. Several references to TB can also be found in the Bible. TB pathogens have been detected in 4,000-year-old Egyptian mummies using the very latest genetic techniques. The disease arises in two completely unique forms: First as *phthisis*, or consumption in which the patient's dream-like existence was quasi glamorized in the Romantic era; this remains the most common form of TB to date. The second form is *scrofula*, in which patients suffer from abscesses and, as a result, tend to be excluded from social contact due to their repulsive appearance. This disease profile has almost completely disappeared today.

INFECTIOUS DISEASES ARE OFTEN CLASSIFIED AS HAVING BEEN ERADICATED – HOWEVER, THIS HOPE HAS BEEN THWARTED OVER AND OVER AGAIN.



A student of the Greek philosopher and doctor Hippocrates (460–370 BC) wrote in the third book of the *Corpus Hippocraticum*: "... the most important and threatening disease that kills most of us is phthisis...". In the chapters on the sacred diseases in the *Corpus Hippocraticum* another author of the Hippocratic School assumed that TB was hereditary when he noted that the children of parents who suffered from phthisis were also born with the illness. The transmissibility of the disease had already been noted by Aristotle (384–322 BC).

Girolamo Fracastoro (1478–1553), the outstanding Renaissance philosopher and doctor, wrote in great detail about TB and its transmission: "It can happen that someone is completely healthy and despite this can attract this disease through normal exposure to and living with a consumptive, or through a piece of discarded clothing." Fracastoro viewed hereditary factors as equally important: "It is astonishing to observe how, in a family all members down to the fifth and sixth generation, suffer from similar symptoms of consumption and often die at the same chronological age." How right the great medicus was; although TB is transmitted by pathogens, the risk of contracting the disease is co-determined by the genetic makeup of the host.

When Robert Koch (1843–1910) first described the TB pathogen in Berlin in 1882, and thus heralded the golden age of medical microbiology, he had to contend with stiff resistance. In particular, he faced great difficulties in dissuading the influential pathologist Rudolf Virchow (1821–1902) from his view that TB is a cancer-like disease. However, Koch's evidence was impressive. With the help of complex staining methods and microphotography he succeeded in regularly detecting the pathogens in infected tissue. He managed to cultivate the pathogen on the solid culture media he developed himself and was then able to use these pathogens to trigger disease in an animal model.

Koch established the era of TB research, which, thanks to his epoch-making discovery, enabled the microbiological diagnosis, prevention and treatment of the disease. This research field was strongly supported by European political leadership in the late 19th century as TB was the number one factor behind high mortality rates in rapidly growing cities, particularly

among the working population: almost 50 percent of deaths in the 25- to 40-year-old age group were caused by consumption. Thus, the cultivation and staining methods described by Koch were rapidly implemented in a diagnostic detection process. However, Koch's attempt to create a vaccine against TB ended in disaster. Almost 20 years later, two French scientists – Albert Calmette (1863–1933) and Camille Guérin (1872–1961) – tried again. They weakened the bovine-TB pathogen over the course of painstaking sequential cultures. Finally, in 1921, they obtained a fully attenuated vaccine strain that was administered in the following years to tens of thousands of infants born to families with TB sufferers. Despite the high risk of contracting infant TB, the vaccinated babies seldom developed the disease. The vaccine had proven effective. Today, with four billion doses administered, BCG is the world's most widely used vaccine. The first chemotherapeutic drug against TB was developed in 1944 by American biochemist and microbiologist Selman A. Waksman (1888–1973). Other tuberculostatic agents soon followed and by the early 1960s the arsenal of drugs available to combat TB had assumed a considerable scale. The threat appeared to have been eradicated.

ally die of the disease. It is estimated that two billion people – almost one third of the global population – is currently infected with the TB bacillus. In the vast majority of people, the body's own immune system can keep the germ in check without, however, eradicating it. Thus, if the immune system is weakened, the disease develops – often years after initial infection with the bacillus. The main trigger for the weakening of the body's immune defenses today is the Human Immunodeficiency Virus (HIV). Fifteen million people are already coinfecting with the TB and AID pathogens. Thus, it is no wonder that, in Africa, TB is the main cause of death in people with HIV and that, in turn, HIV has become the driving force behind the spread of TB in Africa. Over 250,000 people die every year throughout the world because they suffer from both AIDS and TB. The increase in multidrug-resistant cases of TB, which can no longer be treated with the best available drugs, poses an equally significant threat. Fifty million people are already infected with multidrug-resistant tubercle bacillus, and 500,000 develop the disease annually. The greatest threat is posed, however, by so-called extensively drug-resistant TB that has already arisen in 50 countries. There are virtually no treatment options for this disease as the pathogen is resistant to all conventional TB drugs.



THE INGLORIOUS LIST OF FATAL CONTAGIONS IS HEADED BY THREE INFECTIOUS DISEASES, WHICH RAGE PRIMARILY IN POOR COUNTRIES AND ARE RESPONSIBLE TOGETHER FOR AROUND FIVE MILLION FATALITIES EVERY YEAR: AIDS, TB AND MALARIA.

TODAY'S SITUATION: THE RESULT OF MISSED OPPORTUNITIES

Like other infectious diseases, TB was believed to have been conquered in the second half of the 20th century. This belief was soon revealed to be a dangerous misconception. A quarter of all deaths are still caused by transmissible diseases. The inglorious list of fatal contagions is headed by three infectious diseases, which rage primarily in poor countries and are responsible together for around five million fatalities every year: AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome), TB and malaria.

In 1993, the World Health Organization (WHO) was forced to declare TB a global threat. Since then, approximately 100 million people have newly contracted TB, of whom around 30 million have died. However, very few of those infected actu-

ally die of the disease. It is estimated that two billion people – almost one third of the global population – is currently infected with the TB bacillus. In the vast majority of people, the body's own immune system can keep the germ in check without, however, eradicating it. Thus, if the immune system is weakened, the disease develops – often years after initial infection with the bacillus. The main trigger for the weakening of the body's immune defenses today is the Human Immunodeficiency Virus (HIV). Fifteen million people are already coinfecting with the TB and AID pathogens. Thus, it is no wonder that, in Africa, TB is the main cause of death in people with HIV and that, in turn, HIV has become the driving force behind the spread of TB in Africa. Over 250,000 people die every year throughout the world because they suffer from both AIDS and TB. The increase in multidrug-resistant cases of TB, which can no longer be treated with the best available drugs, poses an equally significant threat. Fifty million people are already infected with multidrug-resistant tubercle bacillus, and 500,000 develop the disease annually. The greatest threat is posed, however, by so-called extensively drug-resistant TB that has already arisen in 50 countries. There are virtually no treatment options for this disease as the pathogen is resistant to all conventional TB drugs.

How could these events come to pass? Today's TB fiasco is the result of yesterday's missed opportunities. For example, the staining method of TB diagnosis developed over 125 years ago by Robert Koch is still used in developing countries. However, this test does not work in half of TB patients, particularly if they are coinfecting with HIV. While the BCG vaccine protects newborns against infant TB, which is the most common form of the disease, it cannot prevent pulmonary tuberculosis, the most prevalent form of the disease. Furthermore, since the first application of antibiotics in the treatment of TB over half a century ago, the pathogen has had ample time to develop resistance to them. Available medication can do little or nothing to help in cases of multidrug-resistant and extensively drug-resistant TB, respectively. Therefore, with TB we are still building on the research successes of the 19th and early 20th centuries – and this is simply inadequate.

The obvious question that arises here is how such blatant insufficiency could be permitted to prevail. With increases in living standards of the populations of Western Europe and North America, the risk of contracting TB therein declined. Needless to say, the treatment of TB, which involves the intake of three to four different drugs over a period of six to nine months, is extremely laborious and can also involve considerable side-effects – but it helps, and it would appear that this success has in turn defused the horror associated with the disease in

Western Europe and North America. TB was also successfully stemmed in the Soviet Union. In contrast, it continued to smolder largely unobserved in the developing countries of South-East Asia, Latin America and Africa.

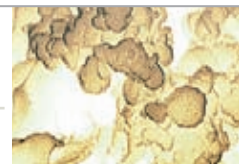
Conditions changed dramatically, however, in the 1980s and TB has been on the advance again for a quarter of a century. To begin with, the strict health monitoring systems in the successor states of the Soviet Union collapsed almost completely. Treatment was abandoned at an increasingly premature stage, thus opening the door to the development of resistant strains of the pathogen. As a result, the work camps and prisons in the states of the former Soviet Union, in particular, developed into incubators for the tubercle bacilli. Out of approximately 1 million prisoners some 100,000 people suffered from active TB and this occurred in circumstances that were optimal for the spread of the disease. Second, since its discovery in 1980, HIV has spread throughout the entire world. The compromised immunity caused by HIV infection enables the reactivation of dormant tubercle bacilli and, as a result, the outbreak of the disease. Although the fatal liaison between AIDS and TB pathogens has assumed a particularly dramatic level in Africa, HIV has also made a significant contribution to the rekindling of TB in Asia and the successor states of the Soviet Union.

LACK OF INCENTIVES FOR NEW DEVELOPMENTS DESPITE REAL MEDICAL NEED

So why have no new drugs been developed over the past 30 years? Why don't we have a more effective vaccine? Due to the possibility of treating TB, a false conception, which suggested that the problem was under control, began to spread. Available drugs were offered at low prices when their patent protection period expired. While this reduced treatment costs considerably, the pharmaceutical industry lost all incentive for the development of new products. As far as the industry is concerned, the development of new drugs not only requires evidence of medical need, it also requires a certain degree of financial motivation. In the case of TB, which increasingly became a disease of resource-poor countries, these needs were no longer met. There was no demand for new drugs as their higher cost rendered them unable to compete with existing products. The desire, for example, for the significant reduction of the treatment duration from 6–9 months to 6–9 weeks was not a sufficient incentive for new developments. Although medical need grew with increased occurrence of TB-resistant pathogens, financial incentive was still lacking. In this way, TB slipped into the category of neglected diseases, for which the prospects of profit and urgent medical need are diametrically opposed.

TB research gradually came to a standstill. The test conditions were too laborious, and the prospects of a breakthrough were too low due to the complexity of the disease. TB itself was simply not glamorous enough. Towards the end of the last century, global research expenditure on TB was just around a few million euros and increased to just under 50 million euros at the turn of the century. However, the situation started to change slowly but surely in the early 21st century. Currently, an estimated total of 300–400 million euros is spent annually on TB research. This upward trend is based primarily on the recognition that research can make an important contribution to the combating of major health problems, even if their occurrence affects rich and poor countries differently. This view is vehemently supported particularly by Bill and Melinda Gates who fund the majority of research carried out on TB today through their foundation. State funding agencies also target research in TB and other neglected diseases to a greater extent than was previously the case. In Europe, this mainly occurs through EU framework programs. However, TB research funding available today is still significantly lower than the required sum, which is estimated at ca. one billion euros annually. For a comparison, global funding which is currently available for TB research represents a mere one fifth of funding available for AIDS research.

**TODAY'S TB FIASCO IS THE RESULT OF
YESTERDAY'S MISSED OPPORTUNITIES.**



INFECTION DEFENSE MECHANISMS IN TB

When patients with active TB cough, they spray numerous micro-drops into their surroundings, which will also include tubercle bacilli. If these drops are inhaled by others, they reach the deep alveoli and are absorbed by the lungs' scavenger cells (phagocytes), which are known as the alveolar macrophages. The macrophages migrate to the lung tissue where they colonize and form a loose lesion. Others reach the lymph nodes where they stimulate an immune response. Under the influence of the specific immune response, structured granulomas arise at the site of pathogen growth, which surround them. However, this is not a static process but a dynamic conflict between various immune cells and the pathogen. In order to withstand the immune attack, the TB pathogens shut down their metabolism almost entirely. They degenerate into a "dormant state", in which they are difficult to attack and no longer replicate. As long as the balance is maintained between the immune response and TB pathogens, the infection

remains under control and outbreak of the disease is prevented. If this unstable balance changes at a later point in time in favor of the pathogen, then germs are resuscitated and replicate – active TB breaks out. In the now raging conflict between the immune response and pathogens, many cells die – a cheese-like mass arises, in which vast numbers of tubercle bacilli grow. The protective barrier collapses. Pathogens are coughed out via the airways and reach the circulatory system of other organs. The enormous load of over one billion (10^{12}) TB bacteria at this stage of the disease is precisely why it needs to be treated with several drugs. With an assumed mutation rate of one to one million ($1/10^6$), the likelihood is strong that among one billion bacteria, germs will develop spontaneously that are resistant to a tuberculostatic agent. Through treatment with three different drugs, the risk is reduced to one in a trillion ($1/10^{18}$) germs that will become resistant to all three drugs, which is almost infeasible.

In the lungs of patients with active TB, “caseous lesions” with metabolically active tubercle bacilli are found alongside so-called productive granulomas, in which the pathogens remain in a dormant state. Treatment kills the metabolically active germs; however, it does not attack the dormant germs. When the metabolically active germs have been eliminated, the dormant tubercle bacilli resuscitate and the struggle between the immune defenses and metabolically active pathogens begins again. This cycle may repeat itself several times. It may also be assumed that the repeated transition from dormancy, in which the germs are resistant to drugs, to active state, in which the germs cause damage but are also treatable, is mainly responsible for the long treatment duration of six to nine months. Thus, new drugs that could also kill dormant TB pathogens would reduce treatment time significantly. Research is currently being carried out on the development of such drugs in several laboratories.

THE DEVELOPMENT OF VACCINES AGAINST TB

Several research groups throughout the world are currently working intensively on the development of new vaccines against TB. For far too long, people relied on the protective effect of BCG vaccination, which protects infants but does not prevent adult pulmonary tuberculosis. The BCG vaccine probably activates helper T cells, which coordinate the surrounding of the tubercle bacilli in the early years of life. However, the bacteria are not killed off. After a few years, the vaccine effect diminishes and surrounded bacteria can resuscitate and trigger so-called reactivation TB. This leads to pulmonary TB in adults even if they have been given the BCG vaccine. Building on insights garnered from immunology, the development

of a vaccine is sought that prevents the outbreak of illness over a long period, and hence, also protects against adult pulmonary TB. In general, two strategies are being pursued. The first attempts to reinforce the protection that is provided by the currently available BCG vaccine through the addition of a second vaccine. So-called booster vaccines, which consist of immunodominant antigens, are being developed for this purpose. In order to trigger as protective an effect as possible, the antigens must be combined with adjuvants (substances that reinforce the immune response), thus taking the form of so-called subunit vaccines that stimulate an appropriate immune response in a targeted way. These adjuvants feign an infection with the corresponding pathogen type for the immune system, in this case with tubercle bacilli. Several vaccines of this type are currently undergoing clinical trials.

The second approach is attempting to replace the BCG with a more effective live vaccine that would prevent the development of the disease over an extended period. This is the strategy we have adopted at the Max Planck Institute for Infection Biology. Building on our insights into the immune response to TB, we have constructed a recombinant BCG vaccine that triggers a stronger and more enduring immune response and is, therefore, qualitatively and quantitatively better than BCG. Moreover, it is also safer than the BCG. The vaccine is currently undergoing a Phase 1 clinical trial, in which its safety for humans is being tested.

It is possible that the two types of vaccines will be combined in the future: initial vaccination with an improved BCG alternative followed by a booster with the best possible subunit vaccine candidate. Currently vaccine candidates in development are aimed at preventing outbreak of disease. It would be better, however, to have a vaccine that prevents the infection or kills the TB pathogen soon after its invasion into the human body. These approaches are extremely ambitious and further basic research is needed to attain this objective. We are trying to improve our recombinant BCG vaccine candidate accordingly. We would first like to strengthen its efficacy by implanting the genes for important messengers of the protective immune response into the vaccine and, furthermore, remove genes, through which the vaccine weakens the body's own immune response. Second, we are trying to make the vaccine safer by limiting its lifespan. The vaccine should only survive in the human body until an effective immune response has been established, after which time it should die off quickly. A live vaccine with a limited lifespan is required in particular for the immunization of HIV-positive newborns as, due to their weakened immune systems, live vaccines – also the BCG vaccine currently in use – generally represent a certain risk to them.

Finally, attempts are being made to develop a vaccine for latently infected people, who represent one third of the world's population. The focus here is primarily on antigens expressed by the TB pathogen during its dormant status. In contrast to the TB pathogen, BCG itself does not appear to achieve a dormant state. Thus, the vaccine only expresses these antigens weakly – if at all.

We are currently equipping our vaccine candidates with antigens present during dormancy so that the triggered immune response will enable the body to attack dormant tubercle bacilli during latent infection in the healthy subject.

Some vaccine candidates are almost ready to undergo the crucial final clinical trial, in which the protective effect is tested against natural infection with tubercle bacilli. Extremely large study groups in regions with a high incidence of TB are required for these trials. Such vaccine trials take several years to complete. We will have to wait even longer for the results of combination vaccines consisting of an improved BCG alternative and a booster vaccine. Thus, I would now like to focus on how clinical studies can be shortened with the help of biomarkers.

IN SEARCH OF BIOMARKERS

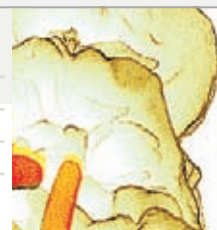
Generally speaking, biomarkers are reliable indicators of a physiological or pathological process, or a response to a medical intervention. Biomarkers are urgently needed for TB that:

- diagnose active TB reliably and as early as possible;
- predict whether an infection with the tubercle bacillus will remain latent or later become active TB (in other word prognostic biomarkers that can predict the risk of disease);
- predict the outcome of an intervention (that is vaccination or treatment with a tuberculostatic agent), indicating success or failure.

Our reflections on the identification of biomarkers were based on the fact that most of those infected successfully control the TB pathogen throughout their lives, while TB develops in a small group within a few years. In other words, we worked on the assumption that the body's immune response has mechanisms that effectively keep the tubercle bacillus in check. If this proves correct, we should be in a position to define biomarkers of protection against TB and to use these for the aforementioned purposes. To this end, long-term studies with household contacts of individuals diagnosed with active TB were launched at seven clinical centers in Africa. The household contacts are being monitored for two years to establish who succumbs to TB within this period and who remains healthy. We assume that over 90 percent of household

contacts will remain healthy, while between 5 and 10 percent will contract disease. Blood is drawn from study participants every six months and tested for different markers. This will permit retrospective identification of biomarkers, which in turn differentiate the two groups. We do not think that a single biomarker will be sufficient and assume that instead, a tailor-made biosignature comprising different biomarkers will provide the key to the solution being sought here.

AS FAR AS THE INDUSTRY IS CONCERNED, THE DEVELOPMENT OF NEW DRUGS NOT ONLY REQUIRES EVIDENCE OF MEDICAL NEED, IT ALSO REQUIRES A CERTAIN DEGREE OF FINANCIAL MOTIVATION.



Which parameters are we focusing on? To begin with, we are examining specific T-cell responses to antigens preferentially expressed by the TB pathogen during dormancy or resuscitation. Out of 80 different antigens, 20 were selected. The immune response is determined through the measurement of 20 different cytokines which the T cells secrete following antigen-specific stimulation. Cytokines are soluble signaling molecules which coordinate the immune response. Second, global genetic expression profiles of the blood cells are being determined. This process involves establishing which genes are switched on or off and in this way gaining an overview of the body's reaction to the TB pathogen. In preliminary experiments, we succeeded in showing that a handful of differentially expressed genes from the human genome, which consists of around 30,000 genes, are sufficient for a distinction between latently infected healthy subjects and patients with active TB. Finally, we are carrying out metabolomic studies, in which hundreds of small molecules in the blood serum are being analyzed. This will provide biochemical insights into processes occurring during pathogen control and active disease processes. The human metabolome also enables us to obtain a reliable distinction between latently infected healthy subjects and TB patients. The determination of biomarkers in TB is a thorny path which, however, is worthwhile in my view, for the following reasons:

- As described above, several clinical trials have been initiated on TB vaccine candidates. Monitoring of vaccine trials with biomarkers should enable an educated selection of the best vaccine combinations. Surrogate endpoints, which indicate risk of TB outbreak in a vaccinated population both reliably and in good time, can significantly reduce the time required for vaccine trials.

→ Similarly, monitoring with biomarkers can accelerate clinical trials of new drugs.

→ Two billion people throughout the world are infected with the tubercle bacillus, of which approximately 10 percent live with the risk of contracting active TB during the course of their lives. If we can identify this risk population, we can prevent a TB outbreak among them through prophylactic chemotherapy.

A further advantage is attained for basic researchers in the area of TB. Global gene expression profiling and metabolomic analyses are often criticized as lacking hypotheses. However, they generate new hypotheses that can lead to the explanation of hitherto unknown mechanisms involved in the development of disease. This closes the circle: basic research findings open new paths for the treatment of TB, the value of which is determined in clinical studies. Conversely, information from clinical studies flows back into basic research, thus stimulating the formulation of new hypotheses.



BASIC RESEARCH FINDINGS OPEN NEW PATHS FOR THE TREATMENT OF TB, THE VALUE OF WHICH IS DETERMINED IN CLINICAL STUDIES. CONVERSELY, INFORMATION FROM CLINICAL STUDIES FLOWS BACK INTO BASIC RESEARCH, THUS STIMULATING THE FORMULATION OF NEW HYPOTHESES.

NEW PARTNERSHIPS IN THE FIGHT AGAINST AN OLD ENEMY

Our vaccine candidate developed for use against TB was licensed by Vakzine Projekt Management GmbH, which is currently subjecting it to initial clinical trial with great commitment. This organization, which is supported by the German Federal Ministry of Education and Research (BMFB), has set itself the objective of acquiring new vaccine candidates from academic research and putting them through clinical studies so that they attract sufficient interest in the pharmaceutical industry. Of course, this is easier said than done as TB remains primarily a problem of poor countries. Incentives must be created for neglected diseases that make the further development of drugs in costly clinical trials an attractive prospect. From experience, we know that the cost of the latter is between 20 and 50 million euros – not exactly chicken feed, even for the pharmaceutical industry. If you want to offer a new drug for people who suffer from TB at an affordable price,

you cannot expect high profits. New partnerships must be forged, in which everyone pulls together. Numerous contacts already exist between public research laboratories and private sector development laboratories. These so-called public-private partnerships must be strengthened by foundations and by state and civil society organizations. Precedent for this already exists. The Global Fund to fight Aids, Tuberculosis and Malaria and the Global Alliance for Vaccines and Immunization ensure that people in poor countries obtain the available vaccines and drugs against the main infectious diseases. Partners from industry, state and civil society organizations and the major foundations work closely together here. Increasingly, recipients are no longer governments but civil society organizations that receive support for specific projects upon approval of their applications. Even after authorization, further support depends on the successful completion of defined milestones. A fund against neglected diseases should be established based on this model. Four of the eight Millennium Development Goals (MDG) listed up to the year 2015, which were proclaimed by the United Nations at the beginning of this century, have infectious diseases or associated health problems in sight: reduction of child mortality, reduction of maternal mortality, reduction of the threat posed by AIDS, TB, malaria and other serious diseases, and access to clean water and sanitary facilities. The advisory commission of the World Health Organization concerned with the MDGs has considered additional long-term solutions and expressly encouraged the establishment of a fund for global health research. Such a fund should develop funding programs that would both support targeted basic research and incentives for the further development of promising strategies.

CREATIVE INCENTIVES

Various incentives motivate basic research and development toward the purpose of engaging in fruitful cooperation. This starts with targeted research funding to make the topic in question more attractive to basic researchers. Based on the "demand and support" principle, it should, however, be clarified at a very early stage how discovery can be translated into development of a product that is affordable for people in poor countries. The Bill und Melinda Gates Foundation already implements a Global Access Program, in which research and development are generously supported under the condition that the final drug is offered for sale in poor countries at an affordable price. Higher prices may, however, be charged in industrialized countries. With this kind of dual-pricing system, the high price charged in industrialized countries can compensate in part, at least, for losses arising from lower priced sales in developing countries. The acceptance of a drug at a defined

price after its successful licensing can already be guaranteed at an early stage in its development. Moreover, at hundreds of millions of doses, a small profit can also add up to a considerable sum. This concept is being successfully implemented in individual cases today under the term "advanced market commitment". An interesting option was also introduced recently in the USA. Any company that introduces a drug for a neglected disease into the market receives a coupon allowing accelerated processing of a second drug through American licensing procedures. Therefore, the second drug can be licensed in 6 to 12 months time rather than the usual period of 18 months. However, the intention here is not to encourage careless or generous work, but simply faster work. The coupon does not have to be used by the company itself; it may choose to sell it to the highest bidder. In the case of a blockbuster drug with a turnover of billions of euros, a gain in time from 6 to 12 months can quickly add up to a financial gain of several hundred million euros. However, in my view, this system is less suited to Europe than the US. Nonetheless, it shows that there is a lot of scope here for creative thinking, in particular when politics, business, foundations and civil society put their heads together. Time, however, is of the essence, for as Gandhi said: "The future depends on what we do in the present."

LITERATURE:

Stefan H.E. Kaufmann: *The New Plagues. Pandemics and Poverty in a Globalized World*. London: Haus Publishing, 2008
(<http://www.hauspublishing.com/product/236>)

PROF. DR. JOCHEM MAROTZKE
MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR METEOROLOGIE, HAMBURG

Erdsystemforschung – ein neuer Ansatz zum Verständnis der Erde



Die Erforschung der Erde hat in den vergangenen Jahrzehnten einen fundamentalen Umbruch erfahren. Vor diesem Umbruch standen die einzelnen Komponenten des Erdsystems im Vordergrund wissenschaftlichen Interesses und wurden von getrennten Disziplinen erforscht: die Ozeane von der Meereskunde, die Atmosphäre von der Meteorologie und Klimaforschung, die feste Erde von der Geologie, Geochemie und Geophysik und so weiter. Auch die vom Menschen verursachten Umweltprobleme wie Luftbelastung, Wasserverschmutzung, Ozonloch oder Klimawandel wurden isoliert betrachtet. Mit dem dramatisch zunehmenden Einfluss menschlicher Aktivitäten auf die Umwelt entstand der Begriff „Globaler Wandel“, der ausdrückt, dass sich unsere Umwelt im globalen Maßstab verändert. Der Globale Wandel erstreckt sich durch alle Erdsystemkomponenten und betrifft daher alle wissenschaftlichen Disziplinen, die sich mit der Erde befassen.

Der Globale Wandel stellt spezielle Anforderungen an Versuche, die zu Grunde liegenden Prozesse zu verstehen. Jede Änderung in einer einzelnen Komponente kann das ganze Erdsystem beeinflussen, und Fernwirkungen und Rückkopplungen sind zentrale Eigenschaften des Erdsystems. Verändert man zum Beispiel die Zusammensetzung der Atmosphäre durch Emissionen von Kohlendioxid (CO_2), so erwärmt sich das Klima, der Meeresspiegel steigt, Gletscher schmelzen ab, und Pflanzen wachsen schneller. Diese Änderungen beeinflussen wiederum die Zusammensetzung der Atmosphäre, insbesondere deren Gehalt an Kohlendioxid, und diese Wirkungskette beginnt von neuem. Die Komplexität der Prozesse und Rückkopplungen erfordert eine eigene Forschungsstrategie, denn viele fundamentale Aspekte zum Verständnis der Erde können nur bearbeitet werden, wenn man eine umfassende Perspektive einnimmt – also Erdsystemforschung betreibt. Ich möchte hier drei Beispiele solcher Erdsystemfra-

gen skizzieren und darstellen, wie sich die Institute der Max-Planck-Gesellschaft der Komplexität der Erdsystemforschung stellen.

EISZEITEN

Globaler Wandel fand schon immer statt, auch bevor die Menschen die Erde signifikant beeinflussten. Das Klima hat sich stets geändert – verursacht auf natürlichem Wege, wie etwa während der Eiszeiten, oder durch den Menschen, wie nach der Industrialisierung. Ein Blick auf die großen Eiszeiten der letzten drei Millionen Jahre verdeutlicht eine der großen Herausforderungen der Erdsystemforschung. Eiszeiten entstehen höchstwahrscheinlich durch Veränderungen der Erdbahn um die Sonne sowie durch Veränderungen in der Neigung der Erdachse. Diese Veränderungen führen in einem Rhythmus von mehreren zehntausend Jahren zu Veränderungen in der Sonneneinstrahlung. Die direkten Einstrahlungseffekte sind aber zu gering, um die großen Eiszeitzyklen quantitativ zu erklären, und man vermutet, dass das gesamte Erdsystem einschließlich der Biosphäre untersucht werden muss, um die Verstärkungsmechanismen zu identifizieren. Hier besteht noch erheblicher Forschungsbedarf, wie der folgende Vergleich von Modellergebnissen und Beobachtungen zeigt.

Wir gewinnen eine 700.000-jährige Geschichte der Luftzusammensetzung und der Temperatur aus Eisbohrkernen, die dem mehr als drei Kilometer dicken Eis der Antarktis entnommen wurden. Als vor vielen Jahren der gefallene Schnee in der Antarktis unter der Last nachfolgenden Schneefalls zu Eis gepresst wurde, verblieben kleine Luftblasen im Eis und konservierten die Luftzusammensetzung der damaligen Zeit. Eisbohrkerne enthalten außerdem indirekte Informationen über die damalige Lufttemperatur. Aus diesen Messungen können wir zuverlässig sagen, dass es etwa alle 100.000 Jahre eine

Warmzeit gab, die etwa 10.000 Jahre andauerte und von einer viel längeren Eiszeit abgelöst wurde. Während der Eiszeit war der Kohlendioxidgehalt in der Luft niedrig, während der Warmzeit war er hoch. Man könnte meinen, die Erklärung sei einfach – Kohlendioxid ist ein Treibhausgas, also führt es zu einer Erwärmung. Außerdem löst sich Kohlendioxid besser im kälteren Ozeanwasser der Eiszeit, folglich befand sich während der Eiszeit mehr Kohlendioxid im Ozean und weniger Kohlendioxid in der Atmosphäre. Eine quantitative Analyse zeigt jedoch rasch die Voreiligkeit eines „heureka“. Zwar erklärt der durch das Kohlendioxid hervorgerufene Treibhauseffekt einschließlich physikalischer Rückkopplungen in der Tat bis zu 80% der Abkühlung während der Eiszeit, umgekehrt aber erklärt die höhere Löslichkeit von Kohlendioxid in Wasser höchstens 30% der Abnahme der Kohlendioxidkonzentration in der eiszeitlichen Atmosphäre. Es muss also andere wichtige Einflussfaktoren geben, doch welche dies sind, ist noch völlig ungeklärt. Zum Beispiel zeigt das Erdsystemmodell des Max-Planck-Instituts für Meteorologie in der Version, die speziell für Rechnungen über die langen Eiszeitzyklen optimiert wurde, eine fast realistische Abkühlung, wenn der Kohlendioxidgehalt in der Modellatmosphäre entsprechend den eiszeitlichen Beobachtungen vorgeschrieben wird. Anzustreben ist aber, die Kohlendioxidkonzentration als *Ergebnis* zu erhalten und nicht als *Einganggröße* vorgeben zu müssen. Dieses große Ziel wird noch von keinem Modell erreicht.

Globale Erwärmung und der Kohlenstoffkreislauf

Um die Stärke der globalen Erwärmung im 21. Jahrhundert abschätzen zu können, benötigt man eine Abschätzung der künftigen Konzentration von Treibhausgasen in der Atmosphäre, vor allem des Kohlendioxids. Diese Abschätzung ist mit etlichen fundamentalen Unsicherheiten behaftet. Die künftigen anthropogenen Emissionen von Treibhausgasen hängen von der künftigen weltweiten politischen und wirtschaftlichen Entwicklung ab und sind derzeit und vielleicht auch in Zukunft nicht vorhersagbar. Aber selbst unter einem plausiblen Szenario künftiger Emissionen wissen wir nicht zuverlässig, welcher Anteil des Kohlendioxids in der Atmosphäre verbleiben wird. Etwa die Hälfte der anthropogenen Kohlendioxidemissionen wird derzeit vom Ozean und von der Landbiosphäre aufgenommen, ungefähr im Verhältnis 2:1. Wie sich diese Aufnahme unter globaler Erwärmung verändern wird, ist hochgradig unsicher. So zeigen die Simulationsrechnungen zum 4. Sachstandsbericht des IPCC, dass die Aufnahme von Kohlendioxid durch die Landbiosphäre zurückgehen wird. Über das Ausmaß dieses Rückgangs jedoch besteht zwischen den Modellen große Uneinigkeit. Zum Teil wird sogar simuliert, dass die

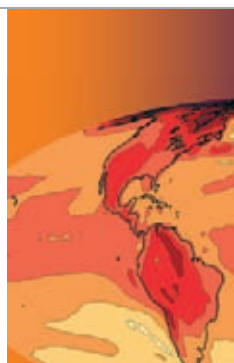
Landbiosphäre im 21. Jahrhundert von einer Senke zu einer Quelle für Kohlendioxid wird.

Ein möglicherweise wichtiger Einfluss auf den Kohlenstoffkreislauf wird in den Modellen noch gar nicht erfasst, nämlich das Auftauen des Dauerfrostbodens (Permafrostboden) in hohen nördlichen Breiten, in denen die globale Erwärmung besonders stark ausgeprägt sein wird. Dabei werden unter Umständen erhebliche Mengen an Treibhausgasen wie Kohlendioxid und das besonders wirksame Treibhausgas Methan freigesetzt. Insbesondere die zu erwartende Menge an Methan sowie die Zeitskala, über die dies erfolgen kann, können zurzeit noch nicht quantifiziert werden. Das Max-Planck-Institut für Meteorologie in Hamburg und das Max-Planck-Institut für Biogeochemie in Jena untersuchen im Rahmen des von der MPG geförderten Projekts ENIGMA die Prozesse beim Auftauen des Permafrostbodens mit dem Ziel, entsprechende Module für ein Erdsystemmodell zu erstellen.

Klimavorhersagen für ein Jahrzehnt im Voraus

Häufig wurden wir bei der Präsentation unserer IPCC-Szenarienrechnungen gefragt, ob wir denn nicht Aussagen über das Jahr 2015 machen könnten statt „nur“ über 2100, denn das Ende des Jahrhunderts sei jenseits aller Planungshorizonte. Mit der Antwort tun wir uns schwer; der große Mathematiker John von Neumann äußerte sich dazu schon 1955 so: „Wir versuchen erst einmal kurzfristige Vorhersagen. Dann kommen langfristige Vorhersagen von denjenigen Eigenschaften der Zirkulation, die über beliebig lange Zeiträume stabil bleiben..., und erst ganz zum Schluss versuchen wir uns an Vorhersagen über den Zeitraum dazwischen.“ Ein Beispiel für die kurzfristigen Vorhersagen ist die Wettervorhersage. Sie erfolgt derzeit über einen Zeitraum von bis zu zehn Tagen und ist aufgrund der chaotischen Natur der Atmosphäre fundamental auf einen Zeitraum von etwa zwei Wochen limitiert. Ein Beispiel für die langfristigen Vorhersagen sind die Klimaszenarienrechnungen, wie sie für das IPCC erstellt werden. Wir sind uns sicher, dass wir bei plausiblen Annahmen über die künftige


Die Komplexität der Prozesse und Rückkopplungen erfordert eine eigene Forschungsstrategie, denn viele fundamentale Aspekte zum Verständnis der Erde können nur bearbeitet werden, wenn man eine umfassende Perspektive einnimmt – also Erdsystemforschung betreibt.



Entwicklung der Treibhausgaskonzentrationen in der Atmosphäre für das Jahr 2100 den durch den Menschen verursachten Klimawandel von natürlichen Klimaschwankungen zuverlässig unterscheiden können. Der von John von Neumann so klassifizierte „Zeitraum dazwischen“ betrifft Klimavorhersagen für ein Jahrzehnt im Voraus („dekadische Klimavorhersage“) und ist erst jetzt in den Bereich des Möglichen gerückt. Dekadische Klimavorhersagen sind aus folgendem Grund besonders schwierig. Die chaotische Natur der Atmosphäre mit der fundamentalen Limitierung der Wettervorhersage auf Zeithorizonte unter zwei Wochen bedeutet zunächst, dass jede längerfristige Vorhersage nur eine Wahrscheinlichkeitsaussage sein kann – wird ein zukünftiges Jahr eher wärmer als normal oder kälter, wird ein zukünftiger Winter eher kalt und trocken oder eher mild und feucht? Das chaotische Wettergeschehen hat aber auch auf den längeren Zeitskalen zur Folge, dass eine grundsätzliche Unsicherheit entsteht, die man Klimarauschen nennt. Dieses Klimarauschen der Atmosphäre wirkt auch in den Ozean und die Eismassen der Erde (Meereis und Landeis) hinein und ruft dort wegen der deutlich längeren Zeitskalen langfristige („dekadische“), aber dennoch zufällige Schwankungen hervor. Auf der dekadischen Zeitskala haben diese natürlichen Klimaschwankungen und anthropogen verursachte Klimaänderungen eine ähnliche Größenordnung. Wenn wir also das Klima über zehn Jahre vorhersagen wollen, müssen wir die jetzt gerade stattfindende dekadische Klimaschwankung nach Stärke und Geschwindigkeit beobachten, für ein Modell erfassen und ihren zukünftigen Verlauf simulieren. Darüber hinaus müssen wir den menschengemachten Anteil der Klimaänderung der nächsten zehn Jahre mit einbeziehen, insbesondere die zu erwartende steigende Konzentration von Kohlendioxid.

Wie erfassen wir die jetzt gerade stattfindende dekadische Klimaschwankung? Die besten Aussichten haben wir durch Beobachtung derjenigen Komponenten des Erdsystems, die im Vergleich mit der Atmosphäre auf längeren Zeitskalen ablaufen, also ein längeres „Gedächtnis“ haben. Zu diesen Komponenten gehören in erster Linie die Ozeane, die Eismassen sowie die Landoberfläche. Bislang gibt es in der Literatur lediglich drei Versuche zu dekadischen Klimavorhersagen; alle zielten darauf ab, aus Ozeanbeobachtungen einen passenden Ausgangszustand für Klimamodelle zu erhalten. Zwei dieser drei Vorhersagen wurden am Max-Planck-Institut für Meteorologie bzw. mit seinem Klimamodell durchgeführt.

Die bisherigen dekadischen Klimavorhersagen stimmen in wesentlichen Elementen nicht miteinander überein, was ein Anzeichen dafür ist, dass die Forschung erst am Anfang steht. Wir müssen die Definition der Anfangszustände erheblich verfeinern, die Qualität der Modelle deutlich verbessern und ein robusteres Maß für die Vorhersagegüte entwickeln. Wir müssen aber auch andere Komponenten des Erdsystems als nur Ozean und Atmosphäre mit einbeziehen. Ein Beispiel mag dies verdeutlichen. Die Hitzewelle von 2003 wurde vermutlich dadurch verstärkt, dass der Winter 2002/2003 relativ trocken war, die Böden im Frühjahr 2003 austrockneten und somit im Sommer 2003 die sonst übliche kühlende Wirkung der Bodenfeuchte ausblieb. Man kann nun spekulieren, dass Beobachtungen der Bodenfeuchte und ihre Berücksichtigung für den Ausgangszustand eines Erdsystemmodells zu verbesserten Vorhersagen führen würden. Solche Fragestellungen werden einen wichtigen Teil der Forschungsstrategie des Max-Planck-Instituts für Meteorologie im kommenden Jahrzehnt darstellen. Die Ergebnisse dieser Grundlagenforschung werden vermutlich in kurzer Zeit ihre Anwendungen finden, so denn ein erheblicher Teil an Vorhersagbarkeit des Klimas bestätigt werden kann. Anwendungen liegen im Bereich der Anpassung an Klimavariabilität und Klimawandel, aber auch im Bereich der Luftqualität, wie sie zum Beispiel am Max-Planck-Institut für Chemie in Mainz untersucht werden.



„WIR VERSUCHEN ERST EINMAL KURZFRISTIGE VORHERSAGEN. DANN KOMMEN LANGFRISTIGE VORHERSAGEN VON DENJENIGEN EIGENSCHAFTEN DER ZIRKULATION, DIE ÜBER BELIEBIG LANGE ZEITRÄUME STABIL BLEIBEN..., UND ERST GANZ AM SCHLUSS VERSUCHEN WIR UNS AN VORHERSAGEN ÜBER DEN ZEITRAUM DAZWISCHEN.“

(John von Neumann im Jahr 1955)

ORGANISATION UND INFRASTRUKTUR DER ERDSYSTEMFORSCHUNG

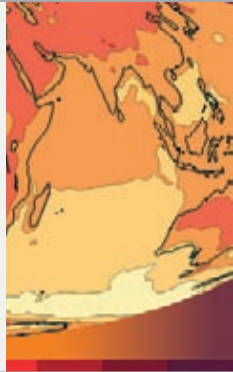
Erfolgreiche Erdsystemforschung erfordert die Kombination dreier verschiedener methodischer Ansätze. Erstens sind Messungen und Experimente „vor Ort“ unerlässlich, um Prozesse innerhalb der Komponenten zu untersuchen und zu verstehen. Hierbei ergänzen sich Feldmesskampagnen und kontrollierte Experimente im Labor. Zweitens ist es notwendig, die Erde auf großen Raum- und Zeitskalen zu untersuchen. Hierbei ist die Nutzung und Analyse von Daten aus

der Satellitenfernerkundung zur Erfassung großskaliger Phänomene unersetzlich. Die langen Zeitskalen und die starke natürliche Variabilität im Erdsystem erfordern darüber hinaus langfristige Messungen an ausgewählten Standorten und die Untersuchung von natürlichen „Archiven“ wie zum Beispiel Eisbohrkernen oder Sedimentprofilen. Das dritte Standbein der Erdsystemforschung ist die numerische Modellierung. Sie ist das fundamentale theoretische Werkzeug zur Erforschung des Erdsystems und die einzige „Sprache“, in der sich dessen komplexe Prozesse quantitativ ausdrücken lassen. Diese drei Methoden nutzend, erwarten wir in absehbarer Zeit zwar kein „Supermodell“, das alle Aspekte des Erdsystems repräsentieren kann, jedoch wird es ein Spektrum an detaillierten gekoppelten Modellen des Erdsystems geben sowie Teilm Modelle, die modular miteinander verknüpft werden können.

Die hier diskutierte Forschungsproblematik überschreitet die Möglichkeiten eines einzelnen Max-Planck-Instituts bei weitem. Es existieren jedoch drei Max-Planck-Institute, die zentral der Erforschung von Komponenten des Erdsystems gewidmet sind (MPI für Biogeochemie in Jena, MPI für Chemie in Mainz und MPI für Meteorologie in Hamburg). Diese drei Institute haben 2005 die „Partnerschaft Erdsystemforschung“ etabliert, um ihre Forschungsarbeiten in den Zusammenhang der Erdsystemforschung zu stellen und ihr Vorgehen abzustimmen. Das Potsdam-Institut für Klimafolgenforschung (PIK) ist als externer Partner ebenfalls an der Partnerschaft Erdsystemforschung beteiligt. Diese vier Institute betreiben seit 2006 das vom Innovationsfonds des Präsidenten der Max-Planck-Gesellschaft geförderte Projekt ENIGMA, um Forschungsfragen zu behandeln, die über die Expertise eines einzelnen Max-Planck-Instituts hinausgehen. ENIGMA-Teilprojekte umfassen etwa die Wechselwirkung zwischen dem Stickstoffkreislauf und dem Kohlenstoffkreislauf im Erdsystem (Federführung: MPI für Chemie), die Hydrologie und Biogeochemie des Permafrosts unter globaler Erwärmung (Federführung: MPI für Biogeochemie) oder die umfassende Modellierung von Klima und Kohlenstoffkreislauf während des letzten Millenniums (Federführung: MPI für Meteorologie).

An einer Reihe weiterer Max-Planck-Institute gibt es Abteilungen und Gruppen, in denen ebenfalls erdsystemrelevante Forschung betrieben wird. Ferner sind die Arbeiten der Partnerschaft Erdsystemforschung eng mit internationalen Großforschungsvorhaben wie dem Internationalen Geosphäre-Biosphäre-Programm (IGBP) und dem Weltklimafor schungsprogramm (WCRP) verknüpft. Viele Wissenschaftler der Partnerschaft Erdsystemforschung sind Mitglieder in hochrangigen Gremien dieser beiden Programme.

DAS MPI FÜR BIOGEOCHEMIE, DAS MPI FÜR CHEMIE UND DAS MPI FÜR METEOROLOGIE HABEN DIE PARTNERSCHAFT ERDSYSTEMFORSCHUNG GEGRÜNDET. DAS POTSDAM-INSTITUT FÜR KLIMAFOLGENFORSCHUNG (PIK) IST ALS EXTERNER PARTNER BETEILIGT.



Die Komplexität des Erdsystems erfordert zu seiner Erforschung nicht nur eine angemessene Organisation, sondern auch eine entsprechend schlagkräftige Infrastruktur. Viele entscheidende Fragen können nur dann untersucht werden, wenn aufwändige technische Werkzeuge zur Verfügung stehen. Ein Beispiel hierfür ist der 300 m hohe Messturm ZOTTO in der sibirischen Taiga, weitab von (fast) allen menschlichen Einflüssen, der vom MPI für Biogeochemie in Zusammenarbeit mit dem MPI für Chemie betrieben wird. Die Höhe des Turms macht es möglich, die Kohlendioxidkonzentration der Atmosphäre ohne das „Hintergrundrauschen“ der Bodenvegetation zu messen: Näher am Erdboden variiert die Kohlendioxidkonzentration hauptsächlich wegen der stark ausgeprägten Tag-Nacht-Zyklen pflanzlicher Photosynthese. Die Wissenschaft ist jedoch am langzeitlichen Zusammenhang zwischen Erderwärmung und Kohlenstoffkreislauf interessiert, insbesondere also an der Frage, ob die riesigen sibirischen Wälder eine so starke Senke für Kohlendioxid sind wie postuliert. Hierfür bietet ZOTTO eine ideale Plattform.

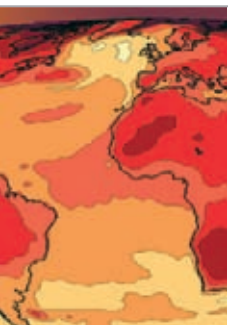
Ein weiteres Beispiel für eine aufwändige Infrastruktur ist das Forschungsflugzeug HALO, das im Sommer 2009 seine wissenschaftliche Premiere erleben wird. HALO wurde unter wesentlicher finanzieller und wissenschaftlicher Beteiligung der MPG und des MPI für Chemie realisiert und wird im kommenden Jahrzehnt die fortschrittlichste Flugzeug-Messplattform Europas darstellen. Mit einer maximalen Flughöhe von 15,5 km und einer Reichweite von 12.000 km kann es höher und weiter fliegen als alle Flugzeuge, die der Wissenschaft in Deutschland bisher zur Verfügung standen. Dadurch ist es zum ersten Mal möglich, den Grenzbereich zwischen Troposphäre und Stratosphäre, der die Wechselwirkungen zwischen anthropogenen Einflüssen und dem Klima entscheidend beeinflusst, auch in den Tropen und Subtropen zu untersuchen. Sowohl das MPI für Chemie als auch das MPI für Meteorologie werden HALO in den kommenden Jahren intensiv nutzen.

Ein drittes Beispiel für aufwändige Infrastruktur betrifft die Erdsystemmodellierung. Die Qualität unserer Modelle wird in hohem Maße durch die zur Verfügung stehende Rechnerleistung begrenzt. Zugang zu Höchstleistungsrechnern erhält die Partnerschaft Erdsystemforschung hauptsächlich durch das Deutsche Klimarechenzentrum (DKRZ) in Hamburg, an dem die MPG Hauptgesellschafter ist und das seit seiner Gründung 1987 stets sehr eng mit dem MPI für Meteorologie verbunden war. Die Erdsystemmodellierung benötigt nicht nur möglichst schnelle Rechner, sondern auch Zugriff auf ungeheuer große Datenmengen, da der größte Teil der Auswertung unserer Simulationen erst im Nachhinein geschehen kann und somit alle wesentlichen Informationen für Jahre gespeichert werden müssen. Eine weitere Herausforderung besteht darin, dass in modernen Höchstleistungsrechnern sehr viele Einzelprozessoren effizient und gleichzeitig genutzt werden müssen. Um die Erdsystemmodelle für diese „massiv parallelen Rechner“ zu optimieren, müssen Modellentwickler und Rechnerspezialisten eng zusammenarbeiten. Ein optimales Rechenzentrum für die Erdsystemmodellierung kann also nicht „irgendwo“ beheimatet, sondern muss in ein Exzellenzzentrum zur Erdsystemforschung eingebunden sein.

Am DKRZ wird im Juni 2009 der dann weltweit größte Rechner eingeweiht, der dediziert nur für die Klima- und Erdsystemforschung zur Verfügung steht. Dies bietet der Partnerschaft Erdsystemforschung unter anderem die Möglichkeit, für den nächsten Sachstandsbericht des IPCC die weltweit besten Rechnungen durchzuführen, sowohl für die langen Zeiträume bis 2100 als auch für die dekadischen Klimavorhersagen. Allerdings „altern“ Höchstleistungsrechner sehr schnell – die Entwicklung und Installation neuer Anlagen erfolgt so schnell, dass der jeweils schnellste Rechner etwa alle 18 Monate doppelt so schnell ist wie sein Vorgänger. Dies bedeutet auch für das DKRZ, dass es alle ca. 5 bis 6 Jahre einen neuen Rechner beschaffen muss, was einen enormen langfristigen Finanzbedarf darstellt. Andererseits ist klar, dass nur mit solchen Investitionen die Weltspitze in der Erdsystemmodellierung zu halten ist.

ÜBERRASCHENDE ANFORDERUNGEN

Die Dringlichkeit, für einige Probleme des globalen Wandels rasche Lösungen zu finden – zum Beispiel wirksame Maßnahmen zum Klimaschutz – verleitet manchmal zu der Ansicht, die Verfolgung der Grundlagenforschung sei in diesem Bereich nur noch von nachrangiger Bedeutung. Ein relativ aktuelles Beispiel mag die Kurzsichtigkeit einer solchen Schlussfolgerung verdeutlichen: Die verheerende Hurrikan-Saison 2005 hatte eine Fernwirkung auf Europa, die die meisten Menschen überraschte. Sie führte zu einem plötzlichen Ansteigen der Benzinpreise, nachdem ein Großteil der Ölplattformen im Golf von Mexiko zerstört oder funktionsunfähig gemacht worden war. Das MPI für Meteorologie erhielt zahlreiche Anfragen zum Thema Hurrikane und konnte diese auch fachkundig beantworten, obwohl das Thema hierzulande wohl in kaum einer Planung zum Klimaschutz oder Schutz vor Klimafolgen vorkam. Unser Wissen basiert darauf, dass einige Mitarbeiter die Hurrikane *wissenschaftlich* interessant und wichtig finden und sich daher mit ihnen beschäftigen. Aus diesem Beispiel erwächst eine bedeutsame Lehre: Man kann häufig nicht vorhersagen, welches Wissen einmal benötigt wird, und die beste Vorkehrung ist, der Wissenschaft den Freiraum und die Unterstützung zu gewähren, damit sie, *zunächst um ihrer selbst willen*, ein breites Fundament an Wissen und Verständnis aufbauen kann. Findet die Wissenschaft diese Freiheit und Unterstützung nicht, kann sie nur auf bekannte Fragestellungen reagieren und hat keine Reserven für Überraschungen. Aber mit einem breiten Fundament an Wissen, erworben durch freie Grundlagenforschung, kann die Wissenschaft der Gesellschaft auch in überraschenden Krisensituationen mit Rat zur Seite stehen.



**VIELE FRAGEN KÖNNEN NUR DANN
UNTERSUCHT WERDEN, WENN AUFWÄNDIGE
TECHNISCHE WERKZEUGE ZUR VERFÜGUNG
STEHEN.**

PROF. DR. JOCHEM MAROTZKE
MAX PLANCK INSTITUTE FOR METEOROLOGY, HAMBURG

Earth System Research – A New Approach to Understanding the Earth

The investigation of the Earth has completely changed direction in recent years. Before this change, scientific interest was focused on the individual components of the Earth system, which were each researched by separate scientific disciplines: the oceans by oceanography, the atmosphere by meteorology and climate research, the solid Earth by geology, geochemistry, and geophysics, etc. The environmental problems caused by human activity, such as air pollution, water pollution, the hole in the ozone layer, and climate change, were also examined in isolation. The dramatic increase in the influence of human activity on the environment helped coin the term “global change”, which expresses that our environment is changing on a global scale. Global change extends to all Earth system components and therefore concerns all of the scientific disciplines that deal with the Earth.

Global change makes special demands on our attempts to understand the underlying processes. Each change in a single element can influence the entire Earth system, and remote influences and feedback loops are central characteristics of the Earth system. If the composition of the atmosphere is altered by carbon dioxide (CO₂) emissions, the climate heats up, the sea level rises, glaciers melt, and plants grow faster. These changes influence the composition of the atmosphere in turn and this functional chain starts all over again. This complex series of processes and reactions requires a research strategy of its own, as many fundamental challenges of understanding the Earth can only be dealt with by adopting a comprehensive perspective – by engaging in Earth system research. Here, I outline three examples of such Earth system questions and explain how the institutes of the Max Planck Society approach the complexity of Earth system research.

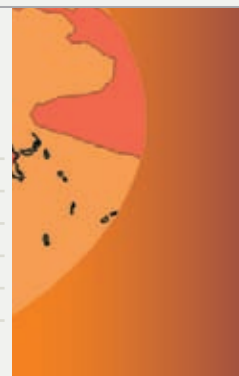
ICE AGES

Global change has always occurred, even before humans began to exert a significant influence on the Earth. Climate has changed constantly – through natural causes such as during the ice ages, or as a result of human intervention in the aftermath of industrialization. A look at the great ice ages of the past three million years illuminates one of the major challenges facing Earth system research. Ice ages probably arise through changes in the Earth’s orbit around the sun and through changes in the tilt of the Earth’s axis. In a cycle lasting several tens of thousands of years, these changes cause alterations in the solar radiation received on the ground. The direct radiation effects are too small, however, to provide a quantitative explanation of the great ice-age cycles, and it is assumed that the entire Earth system, including the biosphere, must be examined to identify the amplifying mechanism at work here. As the following comparison of model

THIS COMPLEX SERIES OF PROCESSES AND REACTIONS REQUIRES A RESEARCH STRATEGY OF ITS OWN, AS MANY FUNDAMENTAL CHALLENGES OF UNDERSTANDING THE EARTH CAN ONLY BE DEALT WITH BY ADOPTING A COMPREHENSIVE PERSPECTIVE – BY ENGAGING IN EARTH SYSTEM RESEARCH.

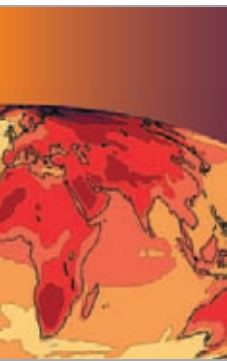
results and observations shows, considerable research still needs to be carried out in this area.

A 700,000-year history of atmospheric composition and temperature can be obtained from ice cores recovered from the Antarctic ice, which is over three kilometers thick. Many years ago, when the fallen snow in the Antarctic was pressed into ice under the weight of subsequent snowfalls, small air bubbles remained in the ice, thus preserving the atmospheric composition of that period. Ice cores also contain indirect information about the past air temperature. Based on these measurements, we are able to state reliably that around every 100,000 years an interglacial period took place, which lasted for around 10,000 years and was followed by a much longer ice age. The carbon-dioxide concentration of the air was low during the ice age, while it was high during the interglacial period. The explanation might appear simple – carbon dioxide is a greenhouse gas, thus it causes warming. Moreover, carbon dioxide dissolves better in the colder oceanic water of the ice age, therefore during the ice age more carbon dioxide was in the ocean and less in the atmosphere. But a quantitative analysis shows that any cries of “eureka” would be premature. Although the greenhouse effect, including physical feedbacks, does explain up to 80 percent of the cooling during the ice age, the higher solubility of carbon dioxide in colder water can explain at most 30 percent of the reduction in the carbon dioxide concentration in the ice-age atmosphere. Therefore, other important factors must have been at play here – but which ones, remains completely unclear. For example, the version of the Earth system model of the Max Planck Institute for Meteorology that has been specially optimized for simulations of the long ice-age cycles, displays an almost realistic cooling if the carbon-dioxide content in the model atmosphere is specified in accordance with ice-age observations. The aim, however, would be to obtain the carbon dioxide concentration as the *result* and not to have to specify it as an *input parameter*. This major objective has not yet been achieved by any model.



GLOBAL WARMING AND THE CARBON CYCLE

To assess global warming intensity in the 21st century, we must estimate future atmospheric greenhouse gas concentrations, in particular those of carbon dioxide. This estimation is associated with a number of fundamental uncertainties. The future anthropogenic emissions of greenhouse gases depend on future global political and economic development and cannot be forecast currently or, perhaps, in the future. However, even with a plausible scenario for future emissions, we have no reliable knowledge of the percentage of carbon dioxide that will remain in the atmosphere. Around half of the anthropogenic carbon dioxide emissions are currently absorbed by the ocean and the land biosphere, at an approximate ratio of 2:1. It is extremely uncertain how this absorption will change under global warming. Simulations for the IPCC's fourth assessment report show that the absorption of carbon dioxide by the land biosphere will decrease. But the extent of this decrease varies significantly among the models; in some cases, the simulations even show that the land biosphere will change from being a carbon dioxide sink to a carbon dioxide source during the 21st century.



"THE APPROACH IS TO TRY FIRST SHORT-RANGE FORECASTS, THEN LONG-RANGE FORECASTS OF THOSE PROPERTIES OF THE CIRCULATION THAT CAN PERPETUATE THEMSELVES OVER ARBITRARILY LONG PERIODS OF TIME....AND ONLY FINALLY TO ATTEMPT FORECASTS FOR MEDIUM-LONG TIME PERIODS."

(John von Neumann, 1955)

One possibly important influence on the carbon cycle is not even represented in the models yet, namely that of the thawing of the permafrost soil in the high northern latitudes. High northern latitudes will be the areas most strongly affected by global warming, so it is possible that considerable volumes of greenhouse gases, such as carbon dioxide and the particularly-effective greenhouse gas methane, will be released from the permafrost soil. However, it is not yet possible to quantify the expected volume of methane that will be released or the timescale over which this will happen. As part of the ENIGMA project, which is funded by the Max Planck Society, the Max Planck Institute for Meteorology in Hamburg and the Max Planck Institute for Biogeochemistry in Jena are studying the processes involved in the thawing of the permafrost soil, with the aim of producing corresponding modules for an Earth system model.

CLIMATE PREDICTIONS FOR A DECADE IN ADVANCE

When presenting our IPCC scenario calculations, we are often asked why we do not provide forecasts for the year 2015 rather than "only" for 2100, as the end of the century lies beyond all planning horizons. We struggle with the answer, as expressed by the great mathematician John von Neumann as far back as 1955: "The approach is to try first short-range forecasts, then long-range forecasts of those properties of the circulation that can perpetuate themselves over arbitrarily long periods of time....and only finally to attempt forecasts for medium-long time periods." An example of short-range forecasts is provided by weather forecasting. It is currently performed for up to ten days in advance and, due to the chaotic nature of the atmosphere, is fundamentally limited to a period of around two weeks. An example of long-term forecasts is provided by the climate scenario calculations, such as those produced for the IPCC. We are confident that with the help of plausible assumptions about the future development of greenhouse gas concentrations in the atmosphere, we can for the year 2100 differentiate reliably between man-made climate change and natural climate variations. The "medium-long time periods" referred to by John von Neumann concern climate predictions for a decade in advance ("decadal climate prediction") and has become possible only very recently.

Decadal climate prediction is particularly difficult for the following reason: The chaotic nature of the atmosphere, with the fundamental limitation of weather forecasting to periods of less than two weeks, implies first that any longer-term forecast can only be a probability forecast – is a future year likely to be hotter than normal or colder, or is a future winter likely to be cold and dry or mild and damp? But the chaotic nature of weather gives rise to fundamental uncertainty also in the longer timescales, which is known as climate noise. This climate noise of the atmosphere also impacts on the Earth's oceans and ice masses (sea ice and land ice) and, due to the significantly longer timescales involved there, causes long-term (decadal) but still random variations. On the decadal timescale, these natural climate variations and anthropogenic climate changes have similar magnitudes. Therefore, if we want to predict climate over a ten-year period, we must observe the intensity and speed of the decadal climate variation happening right now, capture it for a model, and simulate its future course. Moreover, we must incorporate the man-made element of climate change over the next ten years, in particular the expected increase in carbon dioxide concentration.

So how do we capture the decadal climate variation happening right now? The best prospects are offered by observing those components of the Earth system that run on times-

cales longer than that of the atmosphere – that have a longer “memory”. These components include primarily the oceans, ice masses, and land surface. Up to now, there have been in the literature only three attempts at providing decadal climate forecasts, all of which used ocean observations to derive a suitable initial state for climate models. Two of these three forecasts were carried out at the Max Planck Institute for Meteorology or using its climate model.

The decadal climate forecasts carried out so far disagree in essential elements, indicating that the research is only at its infancy. We must refine the definition of the initial states considerably, improve the quality of the models significantly, and develop a more robust measure for forecast skill. But we must also include other components of the Earth system apart from the ocean and atmosphere. This may be illustrated using the following example. The heat wave of 2003 was presumably intensified by the fact that the winter of 2002/2003 was relatively dry, so in spring 2003 the soils dried out, and in summer 2003 the otherwise cooling effect of soil moisture did not take effect. So, perhaps observations of soil moisture and its inclusion in the initial state of an Earth system model would result in better forecasts. Such questions will constitute an important component of the research strategy at the Max Planck Institute for Meteorology for the coming decade. The results of this basic research will presumably find application in the very near future, assuming that it will be possible to confirm the predictability of climate to a considerable extent. Applications of this research will happen in the area of the adaptation to climate variability, but also in the area of air quality such as being researched at the Max Planck Institute for Chemistry in Mainz.

THE ORGANIZATION AND INFRASTRUCTURE OF EARTH SYSTEM RESEARCH

Successful Earth system research requires the combination of three different methodological approaches. First, measurements and experiments “in the field” are indispensable in order to examine and understand the processes within the different components. Field campaigns and controlled laboratory experiments complement each other here. Second, it is necessary to examine the Earth on large spatial and temporal scales. The use and analysis of data from satellite-remote sensing for the recording of large-scale phenomena is indispensable here. The long timescales and the high natural variability within the Earth system necessitate, moreover, the implementation of long-term measurements at selected locations and the examination of natural “archives” such as ice cores or sediment profiles. The third pillar of Earth system research is numerical modeling. This is the fundamental

theoretical tool for researching the Earth system and the only “language” in which its complex processes can be expressed quantitatively. In the foreseeable future, we do not expect to obtain a “supermodel” that can represent all aspects of the Earth system; we will, however, provide a spectrum of detailed coupled models of the Earth system and partial models that can be coupled to each other on a modular basis.

THE MPI FOR BIOGEOCHEMISTRY, THE MPI FOR CHEMISTRY AND THE MPI FOR METEOROLOGY ESTABLISHED THE “EARTH SYSTEM RESEARCH PARTNERSHIP”. THE POTSDAM INSTITUTE FOR CLIMATE IMPACT RESEARCH (PIK) IS INVOLVED AS EXTERNAL PARTNER.



The research problems discussed here far exceed the possibilities of any individual Max Planck institute. However, three Max Planck institutes exist whose central tasks include the research of components of the Earth system: the MPI for Biogeochemistry in Jena, the MPI for Chemistry in Mainz, and the MPI for Meteorology in Hamburg. These three institutes established the “Earth System Research Partnership” in 2005 to place their research within the context of Earth system research and to coordinate their strategies. The Potsdam Institute for Climate Impact Research (PIK) is also involved in the Earth System Research Partnership as an external partner. Since 2006, these four institutes have been engaged in the ENIGMA project, which is funded by the Innovation Fund of the President of the Max Planck Society, with the aim of exploring research questions that go beyond the expertise of an individual Max Planck institute. Individual projects carried out under the umbrella of the ENIGMA project cover, for example, the interaction between the nitrogen cycle and the carbon cycle in the Earth system (lead: MPI for Chemistry), the hydrology and biogeochemistry of the permafrost under global warming (lead: MPI for Biogeochemistry), and the comprehensive modeling of climate and carbon cycles during the last millennium (lead: MPI for Meteorology).

Various other Max Planck institutes comprise departments and groups in which Earth-system-relevant research is being carried out. Moreover, the studies of the Earth System Research Partnership are closely linked with major international research programs, such as the International Geosphere Biosphere Programme (IGBP) and the World Climate Research Programme (WCRP). Many scientists from the Earth System Research Partnership are members of high-ranking committees within both of these programs.

The complexity of the Earth system requires not only a suitable organization for its research, but also a correspondingly powerful infrastructure. Many crucial questions can only be researched if the necessary sophisticated technical tools are available. An example of such a tool is the 300-meter-high ZOTTO tower in the Siberian taiga far away from (almost) all human influences. The tower is operated by the MPI for Biogeochemistry in cooperation with the MPI for Chemistry. The height of the tower enables the measurement of the carbon dioxide concentration in the atmosphere without interference from the “background noise” of the ground vegetation: carbon dioxide concentration closer to the ground varies mainly due to the distinctive day-night cycles of plant photosynthesis. But we are interested in the long-term connection between Earth warming and the carbon cycle and in particular, therefore, in the question as to whether the Siberian forests constitute as extensive a carbon-dioxide sink as suggested. For this question ZOTTO offers an ideal platform.

Another example of a sophisticated infrastructure is the research aircraft HALO, which will experience its scientific premiere in summer 2009. HALO was built with the help of significant financial and scientific participation of the Max Planck Society and the MPI for Chemistry, and will constitute Europe’s most advanced aircraft measurement platform in the coming decade. With a maximum flying altitude of 15.5 km and a range of 12,000 km, Halo can fly higher and further than any of the other aircraft hitherto available to scientific research in Germany. For the first time it will be possible to study the boundary between the troposphere and stratosphere, which is crucial for anthropogenic influences on climate, in the tropics and sub-tropics. Both the MPI for Chemistry and the MPI for Meteorology will make extensive use of HALO in the coming years.



MANY CRUCIAL QUESTIONS CAN ONLY BE RESEARCHED IF THE NECESSARY SOPHISTICATED TECHNICAL TOOLS ARE AVAILABLE.

A third example of a sophisticated infrastructure concerns Earth system modeling. The quality of our models is limited, to a great extent, by the available computing power. The Earth System Research Partnership obtains access to high-performance computing mainly through the German High Per-

formance Computing Centre for Climate- and Earth System Research (DKRZ) in Hamburg, of which the MPS is the main shareholder, and which has been very closely linked with the MPI for Meteorology since its establishment in 1987. Earth system modeling requires not only the fastest possible computers but also access to enormous volumes of data, as most evaluations of our simulations can only take place retrospectively and all important data must, therefore, be stored for years. A further challenge arises because in modern high-performance computers a huge number of individual processors must be used efficiently and simultaneously. Consequently, model developers and computer specialists must work in close cooperation to optimize the Earth system models for these massive parallel computers. This means that an optimal computer center for Earth system modeling cannot be located just “anywhere,” but must be integrated into a center of excellence for Earth system research.

In June 2009 the DKRZ will launch the world’s most powerful computer that is dedicated exclusively to climate and Earth system research. This will enable the Earth System Research Partnership, among other things, to carry out the best possible calculations in the world for the next IPCC assessment report, both for the extended periods up to 2100 and the decadal climate predictions. However, high-performance computers “age” very quickly – the development and installation of new systems takes place so quickly that at any time, the world’s fastest computer is twice as fast as its predecessor was 18 months earlier. This means that the DKRZ must acquire a new computer every five to six years, a requirement that creates enormous long-term financial commitments. On the other hand, it is clear that a world-leading position in Earth system modeling can only be maintained through such investments.

UNEXPECTED REQUIREMENTS

The urgency with which solutions need to be found for some of the problems associated with global change, for example effective measures to protect the world’s climate, sometimes prompt the view that the pursuit of basic research in this field is merely of secondary importance. The short-sightedness of such a conclusion is illustrated by a relatively recent event. The devastating hurricane season of 2005 had a long-distance effect on Europe that took many by surprise: the sudden rise in gas prices after the majority of oil platforms in the Gulf of Mexico had been destroyed or rendered inoperable. The MPI for Meteorology received numerous enquiries on the topic of hurricanes and could answer them competently, although this subject had barely figured in any planning for climate protec-

tion or climate impacts in Germany. Our knowledge is based on the fact that some of our colleagues have a *scientific* interest in hurricanes and feel, therefore, that it is important to work on them. An important lesson emerges here: it is often impossible to predict what kind of information will be needed, and the best precaution is to give science, *for its own sake*, the freedom and support necessary to build up a broad base of knowledge and understanding. If science does not have this freedom and support, it can only react to the known questions and will not have anything in reserve for surprises. But with a broad knowledge base gained through unrestricted basic research, science can provide society with the necessary advice also in unexpected crisis situations.

PROF. DR. JAMES W. VAUPEL

MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR DEMOGRAFISCHE FORSCHUNG, ROSTOCK

Auf der Suche nach der gewonnenen Zeit – über die Zukunft der alternden Gesellschaft



FORSCHUNGSAUSBLICK | RESEARCH OUTLOOK

In den letzten Jahrzehnten hat sich die Bevölkerungsstruktur in den meisten europäischen Staaten grundlegend verändert. Die Gesellschaft altert – diese Aussage ist Ausgangspunkt alarmierender Zukunftsszenarien. Aber wie dramatisch ist die Lage wirklich?

Betrachtet man zunächst die Entwicklung der Fertilität, so stehen wir heute vor einer Situation, in der die so genannte *Zusammengefasste Geburtenziffer* in den meisten europäischen Staaten unterhalb des Bestandserhaltungsniveaus von etwas mehr als zwei Kindern pro Frau liegt. Zwar weisen einige Länder wie Island, die britischen Inseln, Frankreich und die skandinavischen Staaten eine Geburtenrate auf, die nur knapp darunter liegt, doch liegen die Geburtenraten in Deutschland, Österreich und in den meisten süd- und osteuropäischen Staaten weit unter dem Bestandserhaltungsniveau. Im Vergleich zur Nachkriegsgeneration bekommen die Menschen heute weniger Kinder, und sie bekommen sie immer später im Lebensverlauf. Ökonomische Beschränkungen, ein schlecht ausgebautes Betreuungsangebot für Kinder berufstätiger Eltern, ein unflexibler Arbeitsmarkt und eine pessimistische Zukunftserwartung – dies sind nur einige mögliche Gründe für diese Entwicklung.

Von staatlicher Seite wurden in den letzten Jahren gezielt Maßnahmen ergriffen, um die diesbezügliche Situation von Kindern und Eltern zu verbessern und damit auch dem niedrigen Niveau der Geburtenrate entgegenzuwirken. Aber selbst ein noch so großer Anstieg der Geburtenzahl würde erst auf längere Sicht eine Wirkung auf die Zusammensetzung der Bevölkerung entfalten. Dies ergibt sich zwangsläufig aus der derzeitigen Altersverteilung: Bereits heute ist abzusehen, dass in etwa der Hälfte der europäischen Staaten die meisten Frauen, die in den frühen sechziger Jahren geboren wurden und von denen die meisten ihre reproduktive Lebensphase bereits hinter sich haben, im Laufe ihres Lebens nicht mehr als zwei Kinder zur Welt gebracht haben werden. Gerade die über 40jährigen stellen jedoch heute in vielen europäischen Staaten einen Großteil der Bevölkerung.

Dieser dauerhaft niedrigen Geburtenrate steht ein bemerkenswerter Anstieg der Lebenserwartung gegenüber. In Deutschland beispielsweise stieg allein während des 20. Jahrhunderts die durchschnittliche Lebenserwartung um mehr als 30 Jahre. Die erheblichen Einbrüche durch die Katastrophen der beiden Weltkriege und der dadurch begünstigten Epidemien und Hungerkrisen waren nur von kurzer Dauer. Ab 1950 schloss die Entwicklung der durchschnittlichen Lebenserwartung in Deutschland jeweils wieder an die generelle Entwicklung in Europa an und folgte, wenn auch auf niedrigerem Niveau, ebenfalls einem fast linearen Aufwärtstrend.

Niedrige Fertilität und ansteigende Lebenserwartung beeinflussen die Alterszusammensetzung der Bevölkerung – immer mehr Ältere und Höchstaltrige stehen immer weniger Kindern in der nachwachsenden Generation gegenüber. Im Jahre 2030 wird der Anteil von Menschen im Alter von über 65 Jahren an der Weltbevölkerung von heute 6,9% auf mindestens 12% ansteigen. Selbst Entwicklungsländer erleben eine



**IM VERGLEICH ZUR NACHKRIEGSGENERATION
BEKOMMEN DIE MENSCHEN HEUTE WENIGER
KINDER, UND SIE BEKOMMEN SIE IMMER SPÄTER
IM LEBENSVERLAUF.**

Alterung ihrer Bevölkerung, und dies vielfach sogar in einem noch schnelleren Tempo als die Industriegesellschaften. Dennoch bleiben die westlichen Industriestaaten immer noch ‚Trendsetter‘, wie gerade am Beispiel Deutschlands verdeutlicht werden kann: Lag hier der Anteil der über 65-Jährigen im Jahr 2000 noch bei 17%, so wird sich dieser Prozentsatz bis zum Jahr 2030 beinahe verdoppeln und dann gut ein Drittel der Bevölkerung ausmachen.

Eine weitere Folge des Demografischen Wandels ist ein Bevölkerungsrückgang, und Deutschland wird von diesem Bevölkerungsverlust besonders betroffen sein: 2002 umfasste die Bevölkerung Deutschlands 82,2 Millionen. Neuesten Prognosen der Vereinten Nationen zufolge wird diese Zahl bis 2030 auf 79,3 Millionen absinken, was einer Abnahme um fast 3 Millionen Einwohner entspricht. Oder, um es anschaulicher zu formulieren: Dieser Rückgang entspricht der Bevölkerungszahl der Städte Nürnberg, Frankfurt/Main, Dresden, Leipzig, Bremen und Rostock zusammengenommen. Das Statistische Bundesamt geht in einer Prognose für 2050 sogar von einer Bevölkerungszahl von nur noch 68,7 Millionen Menschen aus. Demnach kämen Berlin, Hamburg, München, Stuttgart und weitere Städte zu unserer Aufzählung hinzu. Auch wenn diese Szenarien möglicherweise nicht bis ins letzte Detail eintreten mögen – der Rückgang der Bevölkerung in den nächsten Jahrzehnten wird in jedem Falle einschneidend sein.

Hoffnungen, der Demografische Wandel könnte durch eine verstärkte Anwerbung von Zuwanderern aufgefangen werden, sind dagegen eher unrealistisch. Nach Zahlen des Statistischen Bundesamts zogen zwischen 2003 und 2007 durchschnittlich etwa 720.000 Menschen pro Jahr nach Deutschland – im gleichen Zeitraum verließen jedoch jährlich etwa 645.000 Menschen die Bundesrepublik. Ein Migrationssaldo von durchschnittlich knapp 75.000 Zuwanderern pro Jahr bzw. 375.000 Zuwanderern in einem Zeitraum von fünf Jahren hat jedoch kaum nennenswerte Effekte auf den für die nächsten Jahrzehnte prognostizierten Bevölkerungsschwund. Denn einerseits liegen diese Zahlen den meisten Prognosen bereits zugrunde. Die Netto-Zuwanderung müsste also erheblich steigen und dürfte nicht, wie 2006 und 2007, auf unter 50.000 Zuwanderer pro Jahr zurückfallen. Hinsichtlich der Alterung der Gesellschaft spielen andererseits auch die Altersverteilung unter den Zu- und Abwanderern und die Binnenmigration innerhalb Deutschlands eine Rolle – in vielen schlecht entwickelten Landstrichen wandern gerade jüngere Menschen ab, so dass diese Gebiete schneller altern als die meist stärker von Zuwanderung profitierenden Metropolen und regionalen Vororte.

Der genaue Blick auf die Zahlen lässt also keinen Zweifel, welches Ausmaß der Demografische Wandel für die meisten europäischen Staaten wirklich haben wird. Dabei sind wir vermutlich noch gar nicht an den „Grenzen des Alterns“ angelangt. Vielmehr wird die durchschnittliche Lebenserwartung in Zukunft möglicherweise in Höhen steigen, die wir heute nur erahnen können. Gegenwärtig liegt sie für eine in Europa lebende Frau bei ungefähr 82–84 Jahren und für Männer bei 77–79 Jahren, zusammen genommen also bei etwa 80 Jahren. Doch hat es in den letzten zehn Jahren allein in der Medizin enorme Fortschritte gegeben. Wachsende Teile der Bevölkerung haben ein Bewusstsein für bessere Gesundheitsvorsorge und einen gesünderen Lebensstil entwickelt. Viele Menschen wollen sich nicht weiter dem schädlichen Einfluss von Umweltgiften aussetzen und engagieren sich für den Erhalt unserer natürlichen Ressourcen. Insofern ist zu erwarten, dass ein heute Neugeborenes im Jahre 2059 von weiteren fünf Jahrzehnten des Fortschritts in Wissenschaft und Technik, im Gesundheitswesen, im Bildungssystem sowie beim Umweltschutz und am Arbeitsplatz profitieren wird. So gesehen hat es also große Chancen, ein deutlich höheres Alter zu erreichen als unter heutigen Lebensbedingungen.

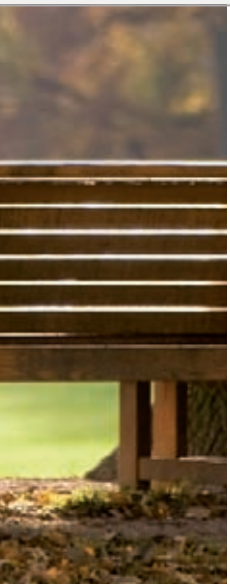
DIESER DAUERHAFT NIEDRIGEN GEBURTENRATE STEHT EIN BEMERKENSWERTER ANSTIEG DER LEBENSERWARTUNG GEGENÜBER. IN DEUTSCHLAND BEISPIELSWEISE STIEG ALLEIN WÄHREND DES 20. JAHRHUNDERTS DIE DURCHSCHNITTLICHE LEBENSERWARTUNG UM MEHR ALS 30 JAHRE.

Indikatoren hierfür sind die seit einigen Jahrzehnten beobachtbare Zunahme der Zahl von Höchstaltrigen und die langfristige Entwicklung der Rekordlebenserwartung. Zwischen 1980 und 2000 stieg die Zahl der über Hundertjährigen um beinahe das Sechsfache, im Vergleich zu 1960 sogar um annähernd das Vierzigfache. Die bemerkenswerteste Erkenntnis der demografischen Forschung ist jedoch der lineare Trend in der Rekordlebenserwartung seit 1840 und die Tatsache, dass diese kontinuierliche Aufwärtstent-



wicklung bis heute anhält und bislang keine Abflachung oder gar einen Rückgang erkennen lässt. Mitte des 19. Jahrhunderts hatten schwedische Frauen die weltweit höchste Lebenserwartung von 46 Jahren. Heute führen japanische Frauen die Rekordstatistik mit etwa 86 Jahren an. Dieser Anstieg der Lebenserwartung um etwa 2,5 Jahre pro Dekade ist nicht nur charakteristisch für Schweden und Japan, sondern ist in den meisten reichen Staaten in der Welt zu beobachten. Es spricht insofern vieles dafür, dass ein heute Neugeborenes gute Chancen hat, das 22. Jahrhundert zu erleben.

wechsels nach dem Zusammenbruch des kommunistischen Regimes zusammen? Denn sozialer Aufstieg und ein höher qualifizierter Beruf können den Zugang zu medizinischer Versorgung, die Aufklärung über Gesundheitsrisiken, einen gesünderen Lebenswandel und meist auch ein weniger gefährliches Lebensumfeld bedingen. Insofern könnten Alkoholmissbrauch, gewaltsame Todesursachen sowie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die von der Forschung gerade bei Männern für die niedrige Lebenserwartung in Russland als ursächlich angesehen werden, möglicherweise nur die Symptome sozialer Schief lagen sein.



**ES SPRICHT VIELES DAFÜR,
DASS EIN HEUTE NEUGEBORENES
GUTE CHANCEN HAT,
DAS 22. JAHRHUNDERT ZU ERLEBEN.**

Interessant sind in diesem Zusammenhang zwei Ausnahmen unter den führenden Industrienationen der Welt: In Russland sank die durchschnittliche Lebenserwartung nach einem kurzzeitigen Anstieg zu Beginn der 1980er Jahre wieder dramatisch – von 1987 bis 1994 um ganze fünf Jahre – und hat sich seitdem nicht wieder stabilisiert. Bei Männern ist sie im Vergleich zu Deutschland heute sogar um mehr als 16 Jahre niedriger. Über die genauen Ursachen dieser Entwicklung wissen wir immer noch viel zu wenig. Unterschiedliche Bildungschancen sind offensichtlich ein wichtiger Faktor. Immerhin beträgt die unterschiedliche Lebenserwartung zwischen Menschen aus der höchsten und Menschen aus der untersten Bildungsschicht in Russland ganze 13 Jahre. Sind Defizite im Bildungssystem also die Ursache für die niedrigere durchschnittliche Lebenserwartung? Wenn dem so ist, warum haben dann Deutsche mit einem hohen Bildungsstand dennoch eine niedrigere Sterblichkeit als Russen mit gleichem Bildungsstand? Oder hängt dies nicht vielmehr mit der dahinter stehenden sozialen Ungleichheit im Gefolge des grundlegenden System-

Die zweite große Ausnahme sind die Vereinigten Staaten. Denn die Amerikaner erleben seit 1980 einen viel langsameren Anstieg der durchschnittlichen Lebenserwartung als die Europäer. Heute liegt die durchschnittliche Lebenserwartung in den USA mit gegenwärtig 80,4 Jahren für Frauen und 75,2 für Männer nur im unteren Mittelfeld und knapp über der Lebenserwartung in den Staaten des ehemaligen Ostblocks. Dagegen stehen Japan, Frankreich, die Schweiz und Spanien mit 84–86 Jahren Lebenserwartung bei Frauen und 77–79 Jahren bei Männern an der Spitze. Auffallend ist des Weiteren, dass gerade die Mortalität in jüngerem Alter in den USA ungleich höher ist als etwa in Europa. Die Wahrscheinlichkeit, vor Erreichen des 65. Lebensjahres zu versterben, liegt für einen amerikanischen Mann bei 21% und für eine Amerikanerin bei 13%. Zum Vergleich: In den meisten westlichen Industriegesellschaften liegt derselbe Wert für Männer bei 11–18% und für Frauen bei 7–10%.

Gerade der letztere Befund ist jedoch für die Forschung von großem Interesse. Diejenigen Staaten, deren Bevölkerung im Vergleich zu anderen Ländern eine hohe durchschnittliche Lebenserwartung kennzeichnet, erreichen dies insbesondere, indem sie die Sterblichkeit in jüngerem Alter reduzieren, also insbesondere im Alter von unter 65 Jahren.

In Zusammenhang mit dieser hohen Sterblichkeit in jüngerem Alter liegen die USA aber auch hinsichtlich der so genannten *Altersdisparität* (Life Disparity) zurück. Diese errechnet sich wie folgt: Stirbt ein Mensch in einem bestimmten Alter, so ‚verliert‘ er, bildhaft gesprochen, die in diesem Alter verbleibende restliche Lebenserwartung. Bestimmt man für alle Sterbefälle eines Jahres den Durchschnittswert dieser verlorenen Jahre, so erhält man die Altersdisparität. Ihr Wert gibt also an, wie viele Lebensjahre eine Gesellschaft im Schnitt innerhalb eines Kalenderjahres ‚verschenkt‘. Mit Werten von 11,3 für Frauen und 12,7 für Männer liegen die USA hier deutlich schlechter als die meisten europäischen Staaten, die für Frauen einen Wert unter 10 und für Männer unter 11,5 aufweisen.

Die Vorstellung, dass die durchschnittliche Lebenserwartung vor allem dadurch steigt, dass Menschen ein hohes und höchstes Lebensalter erreichen und dass die Sterblichkeit in diesem Alterssegment reduziert wird, ist also nur ein Teil der Wahrheit. Zumal wir aus den sehr aussagekräftigen dänischen Zwillingsregistern sowie aus Arbeiten über die USA und Japan wissen, dass mit steigendem Lebensalter auch die Spanne der Jahre zunimmt, in denen wir in guter gesundheitlicher Verfassung sind. Wir werden also immer älter, bleiben aber auch immer länger gesund. Allerdings müssen wir zunächst die Risiken vor Erreichen des Renteneintrittsalters überleben.

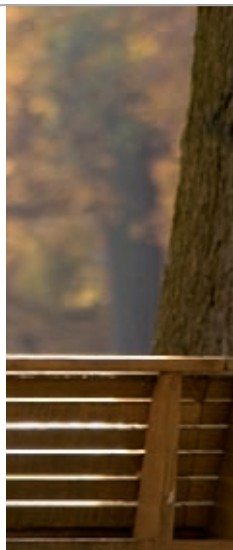
Welche Folgerungen ergeben sich aus diesem Befund? Westliche Industriegesellschaften können versuchen, die Sterbewahrscheinlichkeit im jüngeren Alter zu senken, insbesondere durch bessere Diagnostik, Therapie und Versorgung bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen, bei Schlaganfällen oder Krebsleiden. Dass aber die Reduzierung der Sterbewahrscheinlichkeit im jüngeren Alter die Altersdisparität ebenso wie die durchschnittliche Lebenserwartung in einer Gesellschaft positiv beeinflussen kann, ist evident. Ebenso ist offensichtlich, dass eine höhere Überlebenschance in jüngerem Alter weitaus mehr positive volkswirtschaftliche Effekte hat als der Anstieg der Lebenserwartung an sich. Im Wissen, das 65. Lebensjahr voraussichtlich zu überschreiten, erhalten langfristige Daseinsfürsorge, die Bildung von Anlagevermögen und die Investition in eine gute Ausbildung einen anderen Stellenwert. Hingegen ist bei einer hohen durchschnittlichen Lebenserwartung noch nicht ausgemacht, ob man selbst auch ein biblisches Alter erreichen wird.

Vielleicht kann die Aussicht auf ein höheres Alter auch zu einer Umstrukturierung des „klassischen“ Lebensverlaufs führen. Wenn ein heute Neugeborenes tatsächlich gute Chancen hat, ein Alter von hundert Jahren zu erreichen, würde es nach dem heutigem Renteneintrittsalter theoretisch noch eine Lebenserwartung von drei bis vier Jahrzehnten im Ruhestand vor sich haben. In Zukunft könnte unsere Lebenszeit daher anders strukturiert werden: Statt ab etwa 60 Jahren wenig oder nicht mehr zu arbeiten, könnten wir unsere wachsende Lebenserwartung nutzen, um länger berufstätig zu sein, wenn auch vielleicht nicht mehr mit der gleichen Stundenzahl wie im jüngeren Alter, aber dennoch produktiv. Demografische Modelle zeigen, dass eine Verlängerung der Lebensarbeitszeit es erlauben würde, in früheren Lebensphasen mehr Zeit zur Verfügung zu haben, etwa um durch eine „Auszeit“ oder durch phasenweise Teilzeitarbeit weitere Ausbildungsabschnitte oder praktische Erfahrung in anderen Berufs-


bereichen zu ermöglichen. Vor allem aber könnten wir Zeit für die Familie gewinnen gerade in dem Lebensabschnitt, in dem wir Kinder bekommen und großziehen können, also vor allem im dritten, vierten und fünften Lebensjahrzehnt. Statistisch gesehen, könnte bei einer Verlängerung der Lebensarbeitszeit bei gleichzeitiger Reduzierung der Wochenarbeitszeit in jüngeren Jahren die Zahl der Arbeitsstunden pro Kopf in der Bevölkerung sogar gleich bleiben. Wie sich ein solches Modell in der konkreten Praxis umsetzen ließe, beispielsweise durch den Abbau von Hindernissen für Teilzeitarbeit und für eine freiwillige Verlängerung der Lebensarbeitszeit oder durch an diese neuen Berufsverläufe angepasste Renten, bedarf noch weitergehender Erforschung und interdisziplinärer Diskussion.

AUS DEM DÄNISCHEN ZWILLINGS-REGISTER UND ANDEREN ARBEITEN WISSEN WIR, DASS MIT STEIGENDEM LEBENSALTER AUCH DIE SPANNE DER JAHRE ZUNIMMT, IN DENEN WIR IN GUTER GESUNDHEITLICHER VERFASSUNG SIND.

Wie gesagt: Heute haben wir gute Chancen, ein erheblich längeres und auch länger ein gesundes Leben zu führen als noch die Generationen vor uns. Natürlich gibt es dafür keine Garantie, denn die individuelle Lebenserwartung zeigt trotz aller Nivellierungstendenzen immer noch bemerkenswerte Variationen. Noch wissen wir viel zu wenig über die Faktoren von Alterung und Sterblichkeit. Genetische Prädisposition, individueller Lebensstil und Gesundheitsvorsorge spielen eine Rolle. Aber in welcher Beziehung stehen diese Faktoren zueinander? Welche Bedeutung haben frühkindliche Erfahrungen, beispielsweise Infektionskrankheiten oder die familiäre Umgebung in den ersten Lebensjahrzehnten, für die individuelle Lebenserwartung? Auch wenn die aktuelle Forschung die Annahme stützt, dass aktuelle Lebensbedingungen, selbst im hohen Alter, die Lebenserwartung maßgeblich determinieren, so ist die Rolle früher Lebensbedingungen noch nicht hinreichend geklärt. Diese Frage gewinnt auch im Hinblick auf die Risiken der mittlerweile schon unter Jugendlichen weit



verbreiteten Adipositas neue Relevanz. Und wie erklärt sich das „Male-Female-Paradoxon“? Männer verfügen bis ins hohe Alter im Durchschnitt über einen besseren Gesundheitszustand und eine niedrigere Prävalenz an Behinderungen als Frauen, haben aber eine deutlich geringere Lebenserwartung.



**IN DEM MASSE, IN DEM AUCH DIE GESELLSCHAFT
AUS DIESEN „GEWONNENEN JAHREN“ GEWINN
ZU ZIEHEN VERSTEHT, WIRD SIE FÜR DIE HERAUS-
FORDERUNGEN DES DEMOGRAFISCHEN WANDELS
BESSER GERÜSTET SEIN.**

Hier gibt es also noch erheblichen Forschungsbedarf. Entscheidungsträger in Politik, Wirtschaft und Gesellschaft sollten verstärkt auch darüber diskutieren, wie das Potenzial der steigenden Lebenserwartung immer breiterer Bevölkerungsschichten durch eine Flexibilisierung der Lebensläufe besser genutzt werden kann. In dem Maße, in dem auch die Gesellschaft aus den durch den Anstieg der Lebenserwartung „gewonnenen Jahren“ Gewinn zu ziehen versteht, wird sie für die Herausforderungen des Demografischen Wandels besser gerüstet sein.

Der Autor dankt Andreas Edel, Jutta Gampe, Michaela Kreyenfeld, Gerda Neyer, Roland Rau, Rembrandt Scholz und Harald Wilkoszewski (alle Max-Planck-Institut für demografische Forschung) für zahlreiche Hinweise.

Die zugrunde liegenden Daten basieren auf den Sterbetafeln in der *Human Mortality Database* (www.mortality.org). Informationen zur Demografie finden sich auf dem Informationsportal www.zdwa.de des *Rostocker Zentrums zur Erforschung des Demografischen Wandels* sowie im Newsletter *Demografische Forschung aus Erster Hand* und können auf der Webseite des Max-Planck-Instituts für demografische Forschung (www.demogr.mpg.de) heruntergeladen werden.

LITERATUR:

James W. Vaupel, Elke Loichinger: Redistributing Work in Aging Europe, in: *Science* 312, 2006, 1911–1913;

Jim Oeppen, James W. Vaupel: Broken Limits of Life Expectancy, *Science* 296, 2002, 1029–1031;

Tomas Frejka, Tomas Sobotka, Jan M. Hoem, Laurent Toulemon (Eds.): *Childbearing trends and policies in Europe. Rostock 2008* (Demographic Research Monographs).

PROF. DR. JAMES W. VAUPEL
MAX PLANCK INSTITUTE FOR DEMOGRAPHIC RESEARCH, ROSTOCK

In Search of Time Won – About the Future of Aging Societies

In the last decades the population structures of most European countries have changed fundamentally. Societies are aging – and this statement is the starting point of alarming future scenarios. But how dramatic is the situation in reality?

Taking an initial look at the development of fertility, we are facing a situation today in which the birthrate in most European countries is below the level of just above two children per woman, required to maintain the current population size. While a number of countries such as Iceland, the United Kingdom, Ireland, France and the Scandinavian countries have a birthrate that is only slightly lower, Germany, Austria and the majority of the South and East European countries show birthrates far below the levels required to maintain the current population level. By comparison with the post-war generations, people have fewer children today, and they have their children increasingly later in the course of their lives. Economic restrictions, poor care offerings for the children of working parents, inflexible labor markets and pessimistic outlooks on the future are only a few of the possible reasons for this development.

In the past years governments have taken targeted measures to improve the relevant situations of children and parents and thereby counter the low birth rate levels. But even a very substantial increase in birth rates would only have repercussions on the structure of the population over the longer term. This is the inevitable result of the current age distribution: today, it is already foreseeable that in around half of the European countries the majority of women born in the early sixties – of which a majority have already passed their reproductive life phase – will not have given birth to more than two children in the course of their life. Especially the above 40 age section accounts for a major share of the population in many European countries today.

This persistently low birth rate is contrasted by a remarkable increase in life expectancy. In Germany, for example, the average life expectancy rose by more than 30 years during the 20th century. The considerable setbacks caused by the catastrophes of the two world wars and the ensuing epidemics and famines were only short intermissions. After 1950, the development of the average life expectancy in Germany matched the general developments in Europe, and showed a linear upward trend, albeit on a lower level.

Low fertility and rising life expectancy influence the age structure of the population – a rising share of senior citizens and very old persons stands in contrast to ever fewer children in the rising generation. In 2030, the share of people older than 65 will have risen from today's 6.9 % to at least 12 %. Even the developing countries are experiencing population aging, and in many instances at an even more rapid pace than the

industrialized societies. Nevertheless, the Western industrial nations still remain the "trendsetters," as the example of Germany documents: while the share of 65-year-olds stood at 17% in the year 2000, their percentage will almost double by the year 2030, and will then account for around one third of the total population.

BY COMPARISON WITH THE POST-WAR GENERATIONS, PEOPLE HAVE FEWER CHILDREN TODAY, AND THEY HAVE THEIR CHILDREN INCREASINGLY LATER IN THE COURSE OF THEIR LIVES.

A decline in population is another result of demographic change, and Germany will be especially impacted by this decrease in the total population. While the population of Germany stood at 82.2 million in the year 2002, according to the latest predictions by the United Nations this figure will drop to 79.3 million by the year 2030, which equals a decline by almost 3 million inhabitants. Or expressed in more graphic terms, the decline equals the current number of inhabitants of the cities Nuremberg, Frankfurt/Main, Dresden, Leipzig, Bremen and Rostock all together. In a forecast for the year 2050, the Federal Statistical Office even assumes a population totaling some 68.7 million inhabitants. This would add Berlin, Hamburg, Munich, Stuttgart and further cities to the listing above. Even if these scenarios may not occur down to the last details – the decline of the population in the next decades will be drastic in any case.

Hopes of compensating for demographic change by attracting more immigrants are likely to prove unrealistic. According to figures provided by the Federal Statistical Office, an average of around 720,000 persons immigrated to Germany annually in the years from 2003 to 2007. In the same period, some 645,000 persons left the Federal Republic every year. A migration balance of just fewer than 75,000 migrants per year, or 375,000 immigrants in a five year period, would not impose any appreciable effects on the population decline predicted for the next decades. On the one hand, the majority of forecasts are already based on these figures. Net immigration would have to rise considerably, and could not fall back to less than 50,000 immigrants per year, as was the case in 2006 and 2007. On the other hand, the age structures among immigrants and emigrants, and the domestic migration



patterns within Germany play a role with regard to the population aging. In many poorly developed regions especially the young people move away, with the result that these areas age more rapidly than the urban centers and regional suburbs that benefit from immigration.



THE PERSISTENTLY LOW BIRTH RATE IS CONTRASTED BY A REMARKABLE INCREASE IN LIFE EXPECTANCY. IN GERMANY, FOR EXAMPLE, THE AVERAGE LIFE EXPECTANCY ROSE BY MORE THAN 30 YEARS DURING THE 20TH CENTURY.

An exact look at the figures leaves no doubt as to the extent of demographic change that will actually occur in the majority of European countries. Moreover, we have presumably not even reached the “limits of aging.” In future, the average life expectancy might rise to levels that we can only guesstimate today. At present, the respective figures in Europe stand at around 82–84 years for women and 77–79 years for men, which yield an average life expectancy of around 80 years. In the last ten years alone, however, the field of medicine alone has made tremendous progress. Increasing sections of the population have an awareness of better health care, prophylactic measures and healthier ways of life. There are many individuals who do not want to continue to expose themselves to the detrimental effects of contaminants and are keenly aware of the need to safeguard our natural resources and the respective environmental issues. Viewed in this light, it can be expected that in the year 2059, individuals born today will benefit from five additional decades of progress in science and technology, health care, the education system as well as in environmental protection and advances at the workplace. Therefore, these individuals have every opportunity to enjoy considerably longer lives than under today’s conditions.

The increase in the number of very old persons that has been discernible over a number of decades and the long term development of record life expectancy are indicators of these developments. Between 1980 and 2000 the number of persons over 100 years of age showed a six fold increase, while this figure represents an almost fortyfold gain by comparison with the year 1960. The most remarkable finding in demographic research, however, is the linear trend in record life expectancy since 1840, as well as the fact that this constant upward trend has continued to date and does not show any

leveling out or even a decline. Around the middle of the 19th century Swedish women had a life expectancy of 46 years, which was the highest average figure worldwide. Today, Japanese women lead the record statistics with an age expectancy of around 86 years. This increase of around 2.5 years per decade is not only characteristic for Sweden and Japan, but is discernible in the majority of the world’s affluent nations. Consequently, there is much that would indicate that today’s newborn will have good chances of experiencing the 22nd century.

In this context there are two interesting exceptions among the world’s leading industrial nations: in Russia, following a short rise at the beginning of the eighties, the average life expectancy declined dramatically – by five years from 1987 to 1994 – and has not stabilized since then. In the case of men, the average life expectancy today is 16 years lower by comparison with Germany. We still know far too little about the exact causes of this development. It is apparent that diverging educational opportunities are a significant factor. The difference in life expectancy between individuals in the top levels of education and the lowest levels of education in Russia stands at 13 years. Are the deficits in the education system the cause of the lower average life expectancy? If so, why then do Germans with a high educational level have even a lower mortality than Russians of about the same educational level? Or does this have far more to do with the underlying social disparities following the fundamental system changes after the collapse of the communist regime? Upward social mobility and the benefits of more qualified professions create access to medical care, information on health risks, healthier lifestyles and usually a living environment entailing fewer risks and danger. In this light, the alcoholism, violent causes of death as well as cardiovascular disease which research has shown to underlie the lower life expectancy in Russian men may well be merely the symptoms of social inequality.

The United States represent the second significant exception. Since 1980, American citizens have experienced a much slower rise in the average life expectancy as Europeans. Today’s average life expectancy in the United States stands at 80.4 years for women, and 75.2 for men, figures that rank in the lower mid-field and are only slightly above life expectancy in the former Eastern Block nations. By contrast, Japan, France, Switzerland and Spain lead the field with an average life expectancy of 84 to 86 years for women, and 77 to 79 years for men. Moreover, it is especially notable that mortality in younger age brackets is disproportionately higher in the United States by comparison with Europe. The probability of death occurring before individuals reach the age of 65 stands

at 21 % for men and 13 % for women in the USA. By comparison, the figures in the majority of western industrial nations are stated as 11–18 % for men and 7–10 % for women.

Especially the last findings are of great interest for researchers. Those nations with populations attaining higher average life expectancies by comparison with other countries have reached these levels by reducing mortality in younger age groups, in particular in age brackets below 65 years.

Associated with its high level of mortality before age 65, the USA lags behind with regard to the so-called *life disparity*, which is calculated as follows: when an individual dies at a certain age he or she “loses” the remaining years of the average life expectancy. By determining the average value of these lost years in all cases of mortality of a given year the life disparity is obtained. This value indicates how many years of life a society “loses” in a given year on average. The figures of 11.3 for women and 12.7 for men place the United States in a poorer position by comparison with the majority of European countries that show average figures below 10 for women and below 11.5 for men.

The idea that average life expectancy primarily rises due to the fact that people are reaching high and very high age, and that mortality is declining in these age sections, is only part of the truth. In addition, we know from highly reliable Danish registers of twins, as well as research about the United States and Japan, that rising age is also associated with an increasing number of years in which individuals remain in good health. We are not only living longer, but also remaining healthy longer. Before this, however, we must survive the given risks before reaching retirement age.

What conclusions can be drawn from these findings? Western industrial nations can strive to reduce the mortality risks in younger years, especially through better diagnostics, therapy and health care in cardiovascular disease, strokes or cancer. The fact that the reduction of mortality rates in younger ages will have a positive effect on life disparity, as well as on the average life expectancy of societies is evident. It is also apparent that higher survival chances in younger age groups will have far more positive politico-economic repercussions than increases in life expectancy as such. Given the expectations and considerable likelihood of exceeding the age of 65, longer term care and social security, the creation of assets and investments in sound education and training attain a different significance. High average life expectancy, however, does not decide whether an individual will actually live to ripe old age. The prospects of longer life may also result in a restructuring of the “classic” courses of lives. If today’s newborns do in fact enjoy good chances of living to the age of one hundred years, they will, given today’s retirement age, have three or


four decades of retirement to look forward to. In the future, the time of our lives could be restructured. Instead of working little or not at all after age 60 or so, we could use our longer life spans to extend our vocational lives, perhaps not working as many hours per week as at younger ages but still in a productive manner. Demographic models show that extending life working time would enable us to have more time at our disposal in earlier phases of life. Taking sabbaticals or enjoying phases of part-time work could enable individuals to benefit from further periods of education and/or training or practical experience in other vocational areas. Above all, however, we could benefit from more time for our families, especially in the phases in which children are born and raised - in other words, in the third, fourth and fifth decades of our lives. From a statistical viewpoint, extended life working time in connection with a reduction of weekly working hours in younger years could equal the same number of per capita working hours throughout the population. More extensive research and interdisciplinary discussions would be required to define how such models could be implemented in concrete, practical terms. This could be accomplished, for example, by way of reducing barriers to part-time work and voluntary extension of working life, or by way of pensions adapted to these new courses of vocational life.

**CONSEQUENTLY, THERE IS MUCH THAT
WOULD INDICATE THAT TODAY’S NEWBORN
WILL HAVE GOOD CHANCES OF EXPERIENCING
THE 22ND CENTURY.**

As outlined above: today, we enjoy good opportunities to live considerably longer and also in better health than preceding generations. Naturally, there are no guarantees, as individual life spans still vary considerably despite leveling trends. We still know far too little about the factors determining aging and mortality. Genetic predispositions, individual lifestyles and health care all play a role, but how do these factors interrelate? What significance do events and experiences in the early phases of childhood, such as infectious disease or the family environment in the first decades of life, hold for individual life expectancy? Although today’s research supports the assumption that current life conditions, even in old age, strongly determine life expectancy, the role of early life condi-



tions and circumstances has not been adequately clarified. This question also gains new relevance in view of the risks of the high incidence of obesity among young people today. And how can the so-called “male-female paradox” be explained? On average, men enjoy better general health and show a lower prevalence of disability than women, while suffering considerably lower life expectancy at the same time.



SOCIETIES WILL BE BETTER EQUIPPED TO COPE WITH THE CHALLENGES OF DEMOGRAPHIC CHANGE TO THE EXTENT THAT THEY SUCCEED IN BENEFITING FROM THE “ADDITIONAL YEARS WON” BEING WON BY RISING LIFE EXPECTANCY.

Considering the above, a great deal of further research is still required in these areas. Decision and policy makers in politics, the business arena and society should step up their discussions on how the potential of rising life expectancy of ever broader sections of society could be put to better use by introducing greater flexibility to their vocational and private lives. Societies will be better equipped to cope with the challenges of demographic change to the extent that they succeed in benefiting from the “additional years won” being won by rising life expectancy.

The author would like to thank Andreas Edel, Jutta Gampe, Michaela Kreyenfeld, Gerda Neyer, Roland Rau, Rembrandt Scholz and Harald Wilkoszewski (all from the Max Planck Institute for Demographic Research) for their assistance and contributions.

The fundamental data is based on the mortality charts in the Human Mortality Database (www.mortality.org). Information on demography is available on the information portal www.zdwa.de of the Rostocker Zentrum zur Erforschung des Demografischen Wandels, as well as in the infoletter Demografische Forschung aus Erster Hand and can also be downloaded from the website of the Max Planck Institute for Demographic Research (www.demogr.mpg.de).

LITERATURE:

- James W. Vaupel, Elke Loichinger: Redistributing Work in Aging Europe, in: *Science* 312, 2006, 1911-1913;
- Jim Oeppen, James W. Vaupel: Broken Limits of Life Expectancy, *Science* 296, 2002, 1029-1031;
- Tomas Frejka, Tomas Sobotka, Jan M. Hoem, Laurent Toulemon (Eds.): *Childbearing trends and policies in Europe. Rostock 2008* (Demographic Research Monographs).

English translation by Baker & Harrison

ÜBER DIE AUTOREN | ABOUT THE AUTHORS

STEFAN H. E. KAUFMANN

(*1948) ist Direktor am MPI für Infektionsbiologie in Berlin. Kaufmann studierte Biologie und promovierte 1977 an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz. 1981 habilitierte er sich in den Fächern Immunologie und Mikrobiologie an der Freien Universität Berlin und wurde 1987 erst C3-, dann 1991 C4-Professor an der Universität Ulm, deren Abteilung für Immunologie er bis 1999 leitete. 1993 war er einer der beiden Gründungsdirektoren des Max-Planck-Instituts für Infektionsbiologie in Berlin. Für seine Arbeiten erhielt er zahlreiche Preise und Auszeichnungen; er ist Mitglied der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften, der Leopoldina und der Amerikanischen Akademie für Mikrobiologie.

(*1948) is Director at the MPI for Infection Biology in Berlin. Kaufmann studied biology and completed his doctorate in 1977 at the Johannes Gutenberg University in Mainz. He completed his German post-doctoral lecturing qualification (Habilitation) in immunology and microbiology at the Free University Berlin in 1981 and was appointed Associate Professor (in 1987) and full Professor (in 1991) at the University of Ulm where he was Director of the Department of Immunology until 1999. He was one of the two founding directors of the MPI for Infection Biology which was established in Berlin in 1993. He has received numerous awards and honors for his work; he is a member of the Berlin-Brandenburg Academy of the Sciences and humanities, the German Academy of Sciences Leopoldina, and the American Academy of Microbiology.



JOCHEM MAROTZKE

(*1959) ist Direktor am MPI für Meteorologie in Hamburg. Nach dem Diplom in Physik im Jahr 1985 promovierte er 1990 in physikalischer Ozeanographie an der Universität Kiel. Nach einer Postdoc-Stelle am Massachusetts Institute of Technology (MIT) wurde er Assistant und danach Associate Professor am MIT. Von 1999 bis 2003 war Marotzke Professor für Physikalische Ozeanographie am Southampton Oceanography Centre in Großbritannien. Seit 2003 ist er Direktor am MPI für Meteorologie in Hamburg. Marotzke ist Mitglied in zahlreichen wissenschaftlichen Gremien, die sich mit Klimaforschung befassen, so ist er seit 2005 Mitglied des Gemeinsamen Wissenschaftlichen Komitees des Weltklimaforschungsprogramms.

(*1959) is Director at the MPI for Meteorology in Hamburg. Having completed his Diplom (German degree) in physics in 1985, he completed his doctoral studies in physical oceanography at the University of Kiel in 1990. Following a post-doc position at Massachusetts Institute of Technology (MIT), he was appointed Assistant Professor and then Associate Professor at MIT. From 1999 to 2003, Marotzke was Professor for Physical Oceanography at the Southampton Oceanography Centre in Great Britain. He has been Director of the MPI for Meteorology in Hamburg since 2003. Marotzke is a member of numerous scientific bodies which deal with climate research and has been a Member of the Joint Scientific Committee of the World Climate Research Program since 2005.



JAMES W. VAUPEL

(*1945) ist Direktor am MPI für demografische Forschung in Rostock. In New York geboren, studierte er mathematische Statistik an der Harvard University, wo er 1978 promovierte. 1985 bis 1991 war er Professor für Public Affairs and Planning an der Universität von Minnesota und von 1991 bis 2002 Professor für Demografie und Epidemiologie an der Odense University, Medical School, in Dänemark. Zugleich war er seit 1992 Senior Research Scientist an der Duke University in den USA. Vaupel erhielt mehrere Preise für seine Arbeiten und ist unter anderem Mitglied der National Academy of Sciences der USA.

(*1945) is Director of the MPI for Demographic Research in Rostock. Born in New York, he studied mathematical statistics at Harvard University where he completed his doctorate in 1978. He was Professor for Public Affairs and Planning at the University of Minnesota from 1985 to 1991 and Professor for Demography and Epidemiology at Odense University, Medical School in Denmark from 1991 to 2002. He was also Senior Research Scientist at Duke University in the USA from 1992. Vaupel has received several awards for his work and is a member of, inter alia, the National Academy of Sciences of the USA.

