



9. November 2011

**Der Alterungsprozess des Immunsystems und dessen
Einfluss auf den Organismus**

Dr. med. Volker von Baehr

Immunoseneszenz =

Quantitative und qualitative Veränderungen
der Immunparameter im Alterungsprozess unter
Berücksichtigung von:

- Änderungen in den neuroendokrinen Systemen
- im Alter zwangsläufig auftretenden Grunderkrankungen
- Im Alter zunehmender multipler Medikamenteneinnahme

Was kennzeichnet das vorgealterte Immunsystem?

Normwerte des alten Menschen ?

Welche Veränderungen sind altersbedingt, welche durch altersbedingte (Begleit)Erkrankungen?

SENIEUR-Kriterien, d.h. Ausschluss von

- Infektionen
- chronischen Entzündungen
- Autoimmunerkrankungen
- Stoffwechselerkrankungen
- Malignomen
- Erkrankungen einzelner Organe
- Medikamenten-Einnahme
- fehlender körperlicher Betätigung

nur ca. 10%
aller Menschen
über 65 Jahre
bleiben übrig

Bei 100-jährigen (Centenarians) sind die nachfolgenden Veränderungen häufig kaum zu beobachten

Veränderung des angeborenen Immunsystems

1. Barrierefunktion von Haut und Schleimhäuten nimmt ab

- Haut wird dünner und trockener
- weniger fettlösliche Defensine in der trockenen Haut
⇒ Abnahme der physikalischen Barrierefunktion
- Schleimhäute werden trockener, Cilientätigkeit nimmt ab
⇒ abnehmender Hustenreflex ⇒ Lungenentzündungen
- Anazidität des Magens, weniger Erregerabtötung im Magen
⇒ mehr Infektionen des Magen-Darm-Traktes
- erhöhte Darmpermeabilität (LPS-Translokation, Anstieg von Zonulin i.S.)
⇒ mehr unspezifische Immunaktivierung der Darmlymphozyten
- verminderte Diurese
⇒ mehr Blaseninfektionen

Veränderung der zellulären Parameter

Granulozyten

Anzahl Neutrophiler und Eosinophiler steigt eher leicht an

Eosinophile – Degranulation ↓ , Produktion von ROS ↓
⇒ reduzierte Atopie-Symptome (trotz TH2-Übergewicht)

Neutrophile – Anzahl ↑ bei konstanter Produktion im Knochenmark
durch verzögerte Auswanderung (Chemotaxis) ins Gewebe

Steigerungsfähigkeit des *outputs* aus dem Knochenmark im Falle einer
Infektion nimmt durch gestörte Signaltransduktion von G-CSF ab

Lebensdauer aktivierter Neutrophiler sinkt (Apoptoseschutz ↓)

Beides führt zu häufigeren Granulozytopenien bei Infektionen

- Chemotaxis, Phagozytosefähigkeit und ROS-Produktion fällt ab
(Fc-Rezeptoren für IgG (CD16) auf Neutrophilen sind vermindert)

Natürliche Killerzellen

Anzahl im Blut nimmt im Alter zu aber die Funktionalität nimmt ab

- Lysekapazität ↓ trotz unverändertem Perforingehalt der NK-Zellen

NK-Zell-Zytotoxizitätstest i.Hep.-B.

NK-Zell-Lyserate	15.8	% Lyse	> 21
------------------	------	--------	------

NK-Zell-Lyserate IL2-stimuliert	22.9	% Lyse	
---------------------------------	------	--------	--

Interpretation

Reduzierte Funktion der Natürlichen Killerzellen!

- Aktivierbarkeit (CD25 und CD71-Expression) ↓
- Freisetzung von IFN- γ und Chemokinen ↓
- Proliferationsfähigkeit ↓

Widerspruch zur erhöhten Zahl ist durch verminderte Chemotaxis in das Gewebe zu erklären.

Monozyten, Makrophagen und Antigenpräsentierende Zellen (APC's)

- Anzahl der Monozyten im Blut ist unverändert
- Anzahl der Makrophagen und APC's im Gewebe ist reduziert (z.B: Langerhans-Zellen der Haut um 30-60%)

ABER:

Makrophagen zeigen als einzige Zellpopulation eine erhöhte Aktivität

- Produktion von IL-1 , TNF- α , IL6 und PGE₂ ist erhöht
⇒ systemische Inflammation „*inflammaging*“
- Phagozytoseleistung unverändert oder leicht erhöht
- Antigenpräsentation und akzessorische T-Zellstimulation ist weitestgehend unverändert

d.h. die gestörte T-Zellfunktion im Alter resultiert v.a. aus den Defiziten der T-Lymphozyten selbst

Veränderung des spezifischen Immunsystems im Alter

Unspezifisches Immunsystem

(angeboren, nicht lernfähig)

Monozyten

→ **Gewebemakrophagen**

Granulozyten

- Neutrophile (PMN)
- Eosinophile
- Basophile

Mastzellen

Natürliche Killerzellen

Spezifisches Immunsystem

(erworben, lernfähig)

- **T-Lymphozyten**

⇒ **Zelluläre Immunität**

- **B-Lymphozyten und
Antikörper**

⇒ **Humorale Immunität**

Das T-Zell-System im Alter

Quantitative Veränderungen

Thymus als Quelle naiver T-Lymphozyten verliert Substanz und Funktion
ABER: er zeigt zeitlebens Restaktivität (Thymusreserve)

v.a. Sexualhormone (Testosteron > Östrogen) und ROS fördern die Thymusdegeneration

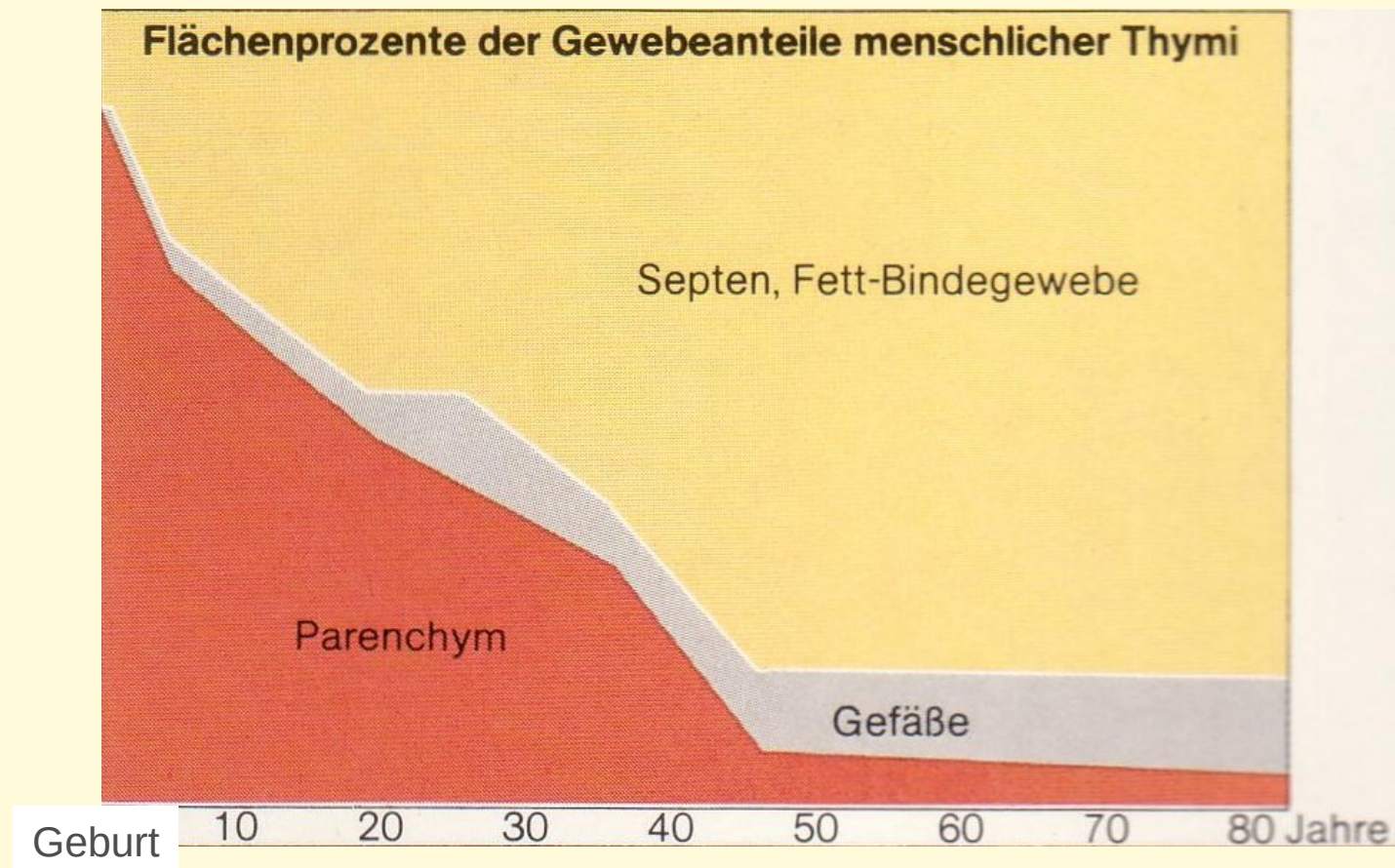
Im Alter prozentual und absolut Abfall der T-Lymphozytenzahl

Abfall der CD8+ T-Lymphozyten stärker als der von CD4-Helferzellen, dadurch Anstieg der CD4/CD8-Ratio

ABER

Es ist falsch, dass der Thymus im Alter bedeutungslos wird !

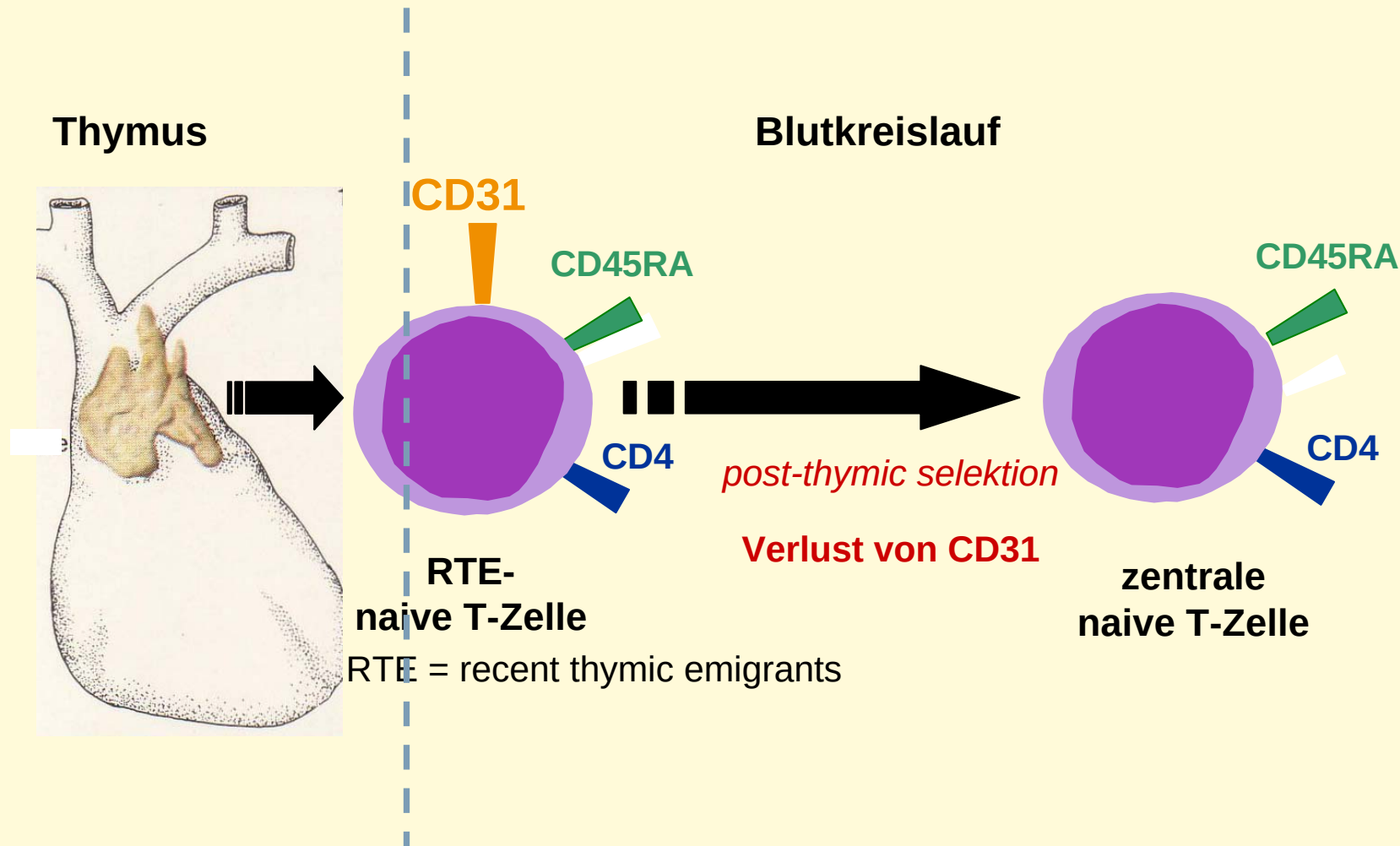
Das anatomische Ausmaß der Thymusinvolution ist kein Gradmesser für die Thymusreserve



ABER: Der „output“ an naiven T-Zellen fällt auch im höheren Alter (konstitutionsabhängig) nur auf 70 - 30% ab !

CD31 ist ein Marker für die Thymusreserve

...denn nur naive CD4-T-Zellen, die frisch den Thymus verlassen haben, tragen CD31 auf ihrer Zelloberfläche



Über die Zahl der CD31+/CD4+/CD45RA+ T-Zellen im Blut läßt sich die Thymusrestfunktion quantifizieren (RTE-output).

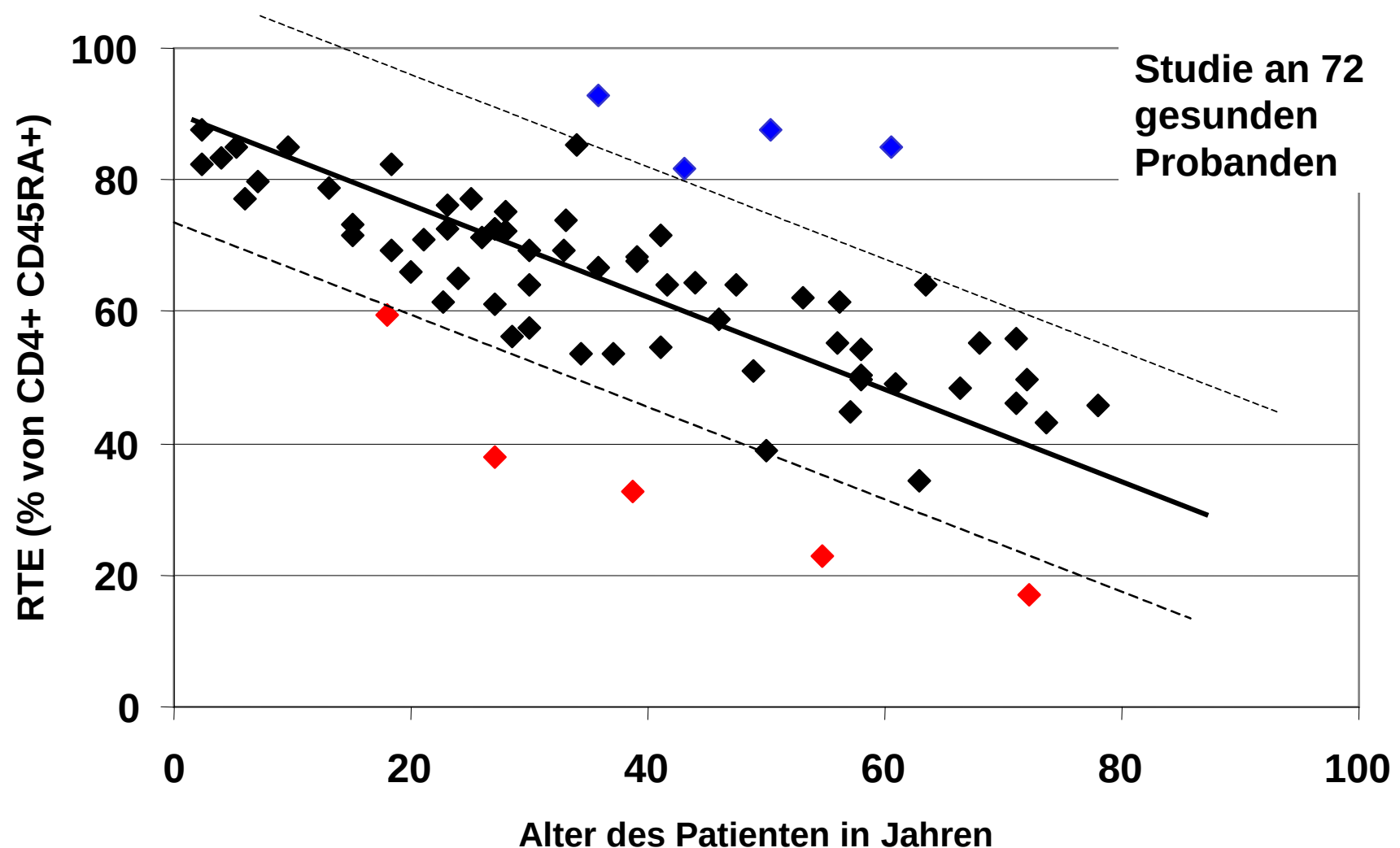
Durchflusszytometrische Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen aus EDTA-Blut

		Normwerte		Normwerte
Leukozyten	5720 / μ l	4000 - 10000		
Lymphozyten	1144 / μ l	1100 - 4000	20 %	20 - 40
Monozyten	572 / μ l	140 - 800	10 %	2 - 14
Granulozyten	4004 / μ l	2400 - 7400	70 %	42 - 75
T-Zellen	734 / μ l	920 - 2580	64 %	61 - 84
CD45RA+ naive T-Zellen	196 / μ l	300 - 1200	27 %	30 - 63
CD45RA- memory T-Zellen	537 / μ l	300 - 1300	73 %	37 - 70
CD4-Helfer	542 / μ l	550 - 1460	47 %	32 - 60
CD31+			64 %	> 58
CD25++/CD127 low Treg	68 / μ l	35 - 120	12,6 %	4 - 10
CD8-Lymph.	175 / μ l	280 - 930	15 %	23 - 40
CD8+/CD28+ (zytotox.)	91 / μ l	130 - 450	52 %	57 - 94
CD8+/CD28- (regulativ)	84 / μ l	20 - 300	48 %	6 - 43
CD4/CD8-Ratio	3,11	1 - 3		
B-Zellen	129 / μ l	120 - 630	11 %	7 - 21
NK-Zellen	288 / μ l	210 - 740	25 %	10 - 30
Aktivierte NK-Zellen	6 / μ l	<40	2,2 %	< 17
CD3/HLADR	173 / μ l	<230	15 %	< 11
CD3/CD25	258 / μ l	<230	23 %	< 18



Normwert ist schon altersabhängig!

Die Thymusreserve nimmt im Laufe des Lebens mehr oder weniger schnell ab



Das T-Zell-System im Alter

Weitere Quantitative Veränderungen

Anzahl der CD45RO+ Gedächtniszellen steigt an, die der Naiven T-Lymphozyten (CD45RA+) fällt ab.

⇒ Schlechtere Immunantwort vor allem auf „neue“ Antigene

Anzahl präaktivierter und aktivierter T-Zellen ist leicht erhöht

⇒ Chronische Immunaktivierung - „*inflammaging*“

Hinweise:

CD45RO+ Gedächtniszellen sind „memory-Zellen“, d.h. solche T-Lymphozyten die bereits Kontakt mit ihrem spezifischen Antigen hatten (das „priming“ ist erfolgt).

Präaktivierte T-Zellen tragen den Marker CD25 (= Rezeptor für Interleukin 2).
Vollständig aktivierte T-Lymphozyten exprimieren HLA-DR auf ihrer Oberfläche

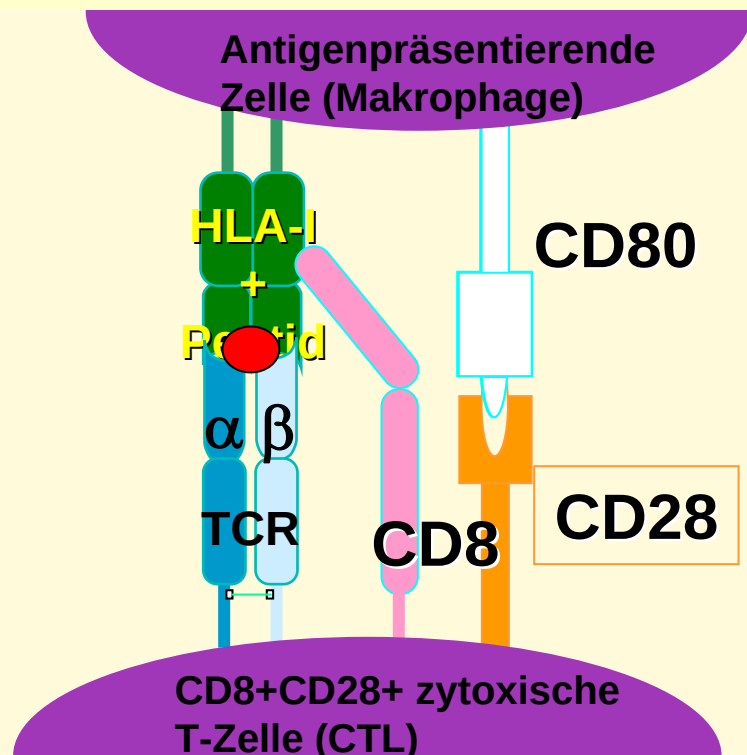
Durchflusszytometrische Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen aus EDTA-Blut

		Normwerte		Normwerte
Leukozyten	5720 / μ l	4000 - 10000		
Lymphozyten	1144 / μ l	1100 - 4000	20 %	20 - 40
Monozyten	572 / μ l	140 - 800	10 %	2 - 14
Granulozyten	4004 / μ l	2400 - 7400	70 %	42 - 75
T-Zellen	734 / μ l	920 - 2580	64 %	61 - 84
CD45RA+ naive T-Zellen	196 / μ l	300 - 1200	27 %	30 - 63
CD45RA- memory T-Zellen	537 / μ l	300 - 1300	73 %	37 - 70
CD4-Helfer	542 / μ l	550 - 1460	47 %	32 - 60
CD31+			64 %	> 58
CD25++/CD127 low Treg	68 / μ l	35 - 120	12,6 %	4 - 10
CD8-Lymph.	175 / μ l	280 - 930	15 %	23 - 40
CD8+/CD28+ (zytotox.)	91 / μ l	130 - 450	52 %	57 - 94
CD8+/CD28- (regulativ)	84 / μ l	20 - 300	48 %	6 - 43
CD4/CD8-Ratio	3,11	1 - 3		
B-Zellen	129 / μ l	120 - 630	11 %	7 - 21
NK-Zellen	288 / μ l	210 - 740	25 %	10 - 30
Aktivierte NK-Zellen	6 / μ l	<40	2,2 %	< 17
CD3/HLADR	173 / μ l	<230	15 %	< 11
CD3/CD25	258 / μ l	<230	23 %	< 18

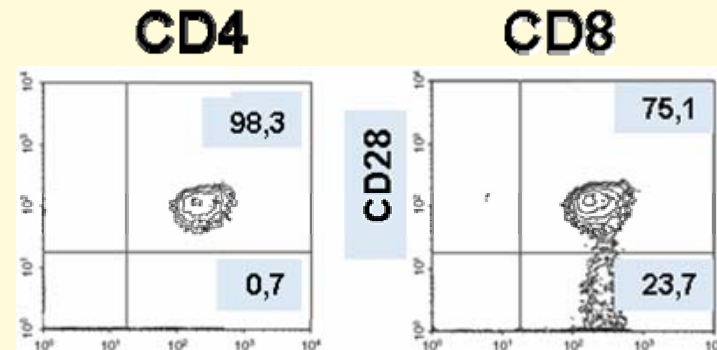
Funktionelle Defizite der T-Zellen sind noch gravierender !

- **T-Zellproliferation** ↓
(Lymphozytentransformationstest auf Antigene ↓)
- **IFN- γ -Produktion nach Mitogenstimulation** ↓
(TH1-Schwäche)
- **Apoptoserate spezifisch aktivierter T-Zellen** ↑
(geringere Phosphorylierung der ζ -Kette des T-Zellrezeptors und stärkere Expression der Apoptoserezeptoren FAS und FAS-Ligand)
- **Ratio CD28+/CD8+ zu CD28-/CD8+ fällt ab**
CD28 ist als kostimulierenden Molekül notwendig für die Aktivierung zytotoxischer Effektorreaktionen der T-Zelle !

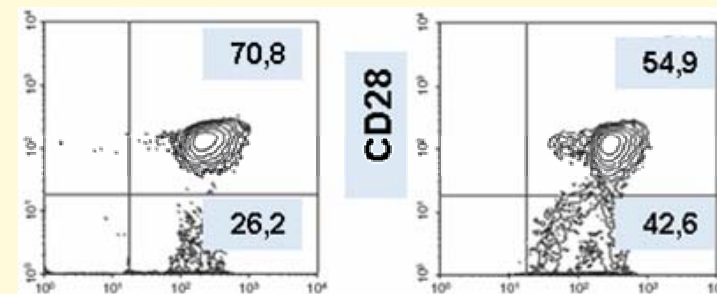
Nur CD28-positive CD8-Zellen können zur Effektorreaktion aktiviert werden



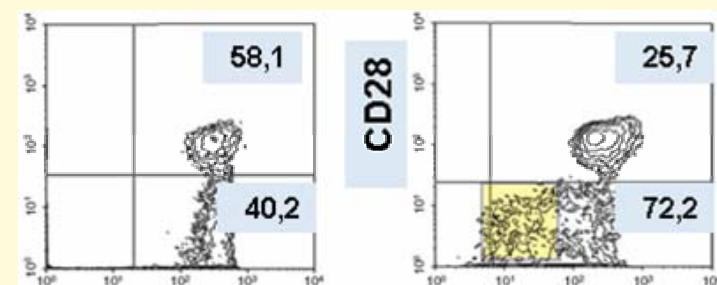
22 J.



55 J.



77 J.



nach Vallejo, 2005

Durchflusszytometrische Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen aus EDTA-Blut

		Normwerte		Normwerte
Leukozyten	5720 / μ l	4000 - 10000		
Lymphozyten	1144 / μ l	1100 - 4000	20 %	20 - 40
Monozyten	572 / μ l	140 - 800	10 %	2 - 14
Granulozyten	4004 / μ l	2400 - 7400	70 %	42 - 75
T-Zellen	734 / μ l	920 - 2580	64 %	61 - 84
CD45RA+ naive T-Zellen	196 / μ l	300 - 1200	27 %	30 - 63
CD45RA- memory T-Zellen	537 / μ l	300 - 1300	73 %	37 - 70
CD4-Helfer	542 / μ l	550 - 1460	47 %	32 - 60
CD31+			64 %	> 58
CD25++/CD127 low Treg	68 / μ l	35 - 120	12,6 %	4 - 10
CD8-Lymph.	175 / μ l	280 - 930	15 %	23 - 40
CD8+/CD28+ (zytotox.)	91 / μ l	130 - 450	52 %	57 - 94
CD8+/CD28- (regulativ)	84 / μ l	20 - 300	48 %	6 - 43
CD4/CD8-Ratio	3,11	1 - 3		
B-Zellen	129 / μ l	120 - 630	11 %	7 - 21
NK-Zellen	288 / μ l	210 - 740	25 %	10 - 30
Aktivierte NK-Zellen	6 / μ l	<40	2,2 %	< 17
CD3/HLADR	173 / μ l	<230	15 %	< 11
CD3/CD25	258 / μ l	<230	23 %	< 18



Anstieg von regulatorischen T-Zellen (T_{reg}) im Alter

das bedeutet Zunahme der „Immunbremse“

- ⇒ Hemmung der TH1-Immunantwort
- ⇒ mehr Infektionen (z.B. Reaktivierungen latenter Viren wie CMV, VZV)

ABER:

trotz Anstieg der T_{reg} haben wir einen Anstieg von Autoimmunerkrankungen?

Lösung: die natürlichen T_{reg} (aus dem Thymus) nehmen ab, nur die induzierten T_{reg} nehmen zu

Durchflusszytometrische Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen aus EDTA-Blut

		Normwerte		Normwerte
Leukozyten	5720 / μ l	4000 - 10000		
Lymphozyten	1144 / μ l	1100 - 4000	20 %	20 - 40
Monozyten	572 / μ l	140 - 800	10 %	2 - 14
Granulozyten	4004 / μ l	2400 - 7400	70 %	42 - 75
T-Zellen	734 / μ l	920 - 2580	64 %	61 - 84
CD45RA+ naive T-Zellen	196 / μ l	300 - 1200	27 %	30 - 63
CD45RA- memory T-Zellen	537 / μ l	300 - 1300	73 %	37 - 70
CD4-Helfer	542 / μ l	550 - 1460	47 %	32 - 60
CD31+			64 %	> 58
CD25++/CD127 low Treg	68 / μ l	35 - 120	12,6 %	4 - 10
CD8-Lymph.	175 / μ l	280 - 930	15 %	23 - 40
CD8+/CD28+ (zytotox.)	91 / μ l	130 - 450	52 %	57 - 94
CD8+/CD28- (regulativ)	84 / μ l	20 - 300	48 %	6 - 43
CD4/CD8-Ratio	3,11	1 - 3		
B-Zellen	129 / μ l	120 - 630	11 %	7 - 21
NK-Zellen	288 / μ l	210 - 740	25 %	10 - 30
Aktivierte NK-Zellen	6 / μ l	<40	2,2 %	< 17
CD3/HLADR	173 / μ l	<230	15 %	< 11
CD3/CD25	258 / μ l	<230	23 %	< 18

Veränderung der Antikörper-vermittelten Immunität

Die humorale Immunität nimmt im Alter ab
⇒ Verschlechterte Impfantwort (Impftiter ↓↓)

Anzahl der B-Lymphozyten im Blut ↓ als Folge der Störung der Produktion im Knochenmark

ABER: Konstante B-Zellzahl in der Milz
+ erhöhte Zahl von B-Memory-Zellen (CD27+/CD19+)
+ einzelne Zellklone die sich stark vermehren und nur eine AK-Spezifität produzieren
⇒ Erhöhte Inzidenz von monoklonalen Gammopathien unklarer Signifikanz (MGUS) bei 20-25% der 70-Jährigen

Paradox: Gesamtmenge an Immunglobulinen steigt
IgG und IgA ↑, IgE oft ↓
⇒ Anstieg von Autoantikörpern im Alter bedingt durch verstärkte TH2-Polarisation

Der TH2-Shift fördert über IL-4 und IL-10 v.a. die Generierung v.a. von IgG2 und IgG4

Material:

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
IgG i.S. (Turb.)	1810	mg/dl	700 - 1600
IgM i.S. (Turb.)	184	mg/dl	40 - 230
IgA i.S. (Turb.)	411	mg/dl	70 - 400
IGG-Subklassen i.S. (Neph.)			
Immunglobulin G 1	781.3	mg/dl	280 - 800
Immunglobulin G 2	680.0	mg/dl	120 - 570
Immunglobulin G 3	122.3	mg/dl	24 - 125
Immunglobulin G 4	193.6	mg/dl	5.0 - 130.0
CRP hoch sensitiv i.S. (CLIA)	4.2	mg/l	< 3.0

„T-Lymphozyten sind im Alter wie unser SeniorChef....“

Zitat eines ehemaligen Kollegen der hier nicht genannt werden möchte

- **Hat ein geniales Wissen, ist aber nicht mehr offen für Neues**
⇒ erhöhte CD45RO+ Memory T-Zellen, weniger naive T-Zellen
- **er kann er nicht mehr zuhören**
⇒ unempfindlich für Kostimulation durch Fehlen von CD28, fehlerhafte Toleranz trotz Anstieg der Treg-Zellen
- **seine Altersgenossen werden weniger**
⇒ verminderte CD4 und CD8-Zellen, verminderte Proliferation
- **wird unausgeglichen und reizbar**
⇒ chronische Immunaktivierung, erhöhter Anteil CD3+/HLADR+ mehr Autoimmunität, TH2-Dominanz

Immun- und Zytokinbalance im Alter

Anstieg der unspezifischen systemischen Entzündung „*inflammaging*“

C. Franceschi u. a.: Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence.
In: Ann N Y Acad Sci 908, 2000, S. 244–254

1. Sekretion der meisten proentzündlichen Zytokine nimmt zu

z.B. IL6- und TNF- α -Serumspiegel $\uparrow$

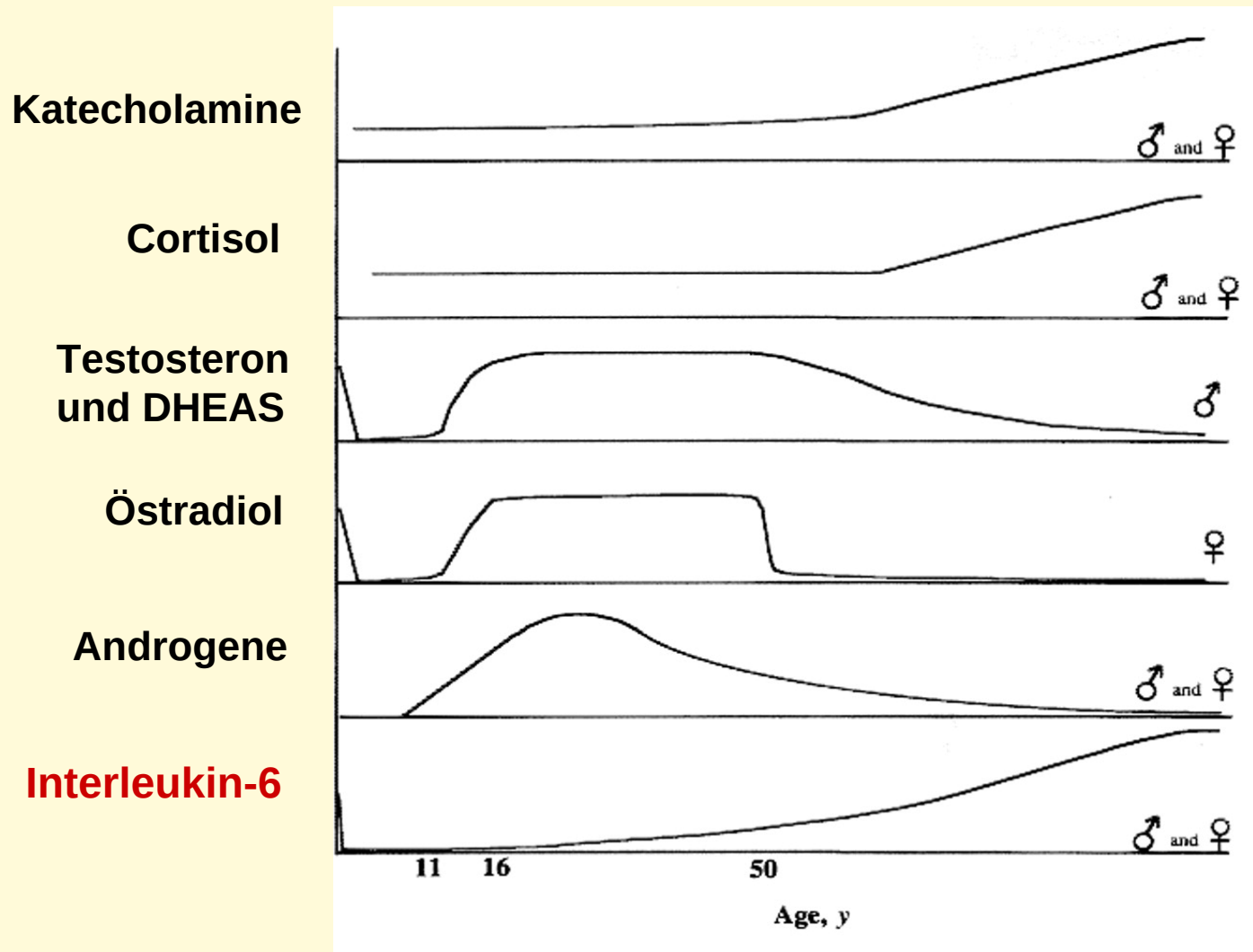
$\Rightarrow$ CRP $\uparrow$ (für diese Fragestellung immer hsCRP bestimmen !)

$\Rightarrow$ α 2-Makroglobulin $\uparrow$

$\Rightarrow$ unspezifische T-Zellaktivierung (HLADR+/CD3+ $\uparrow$)

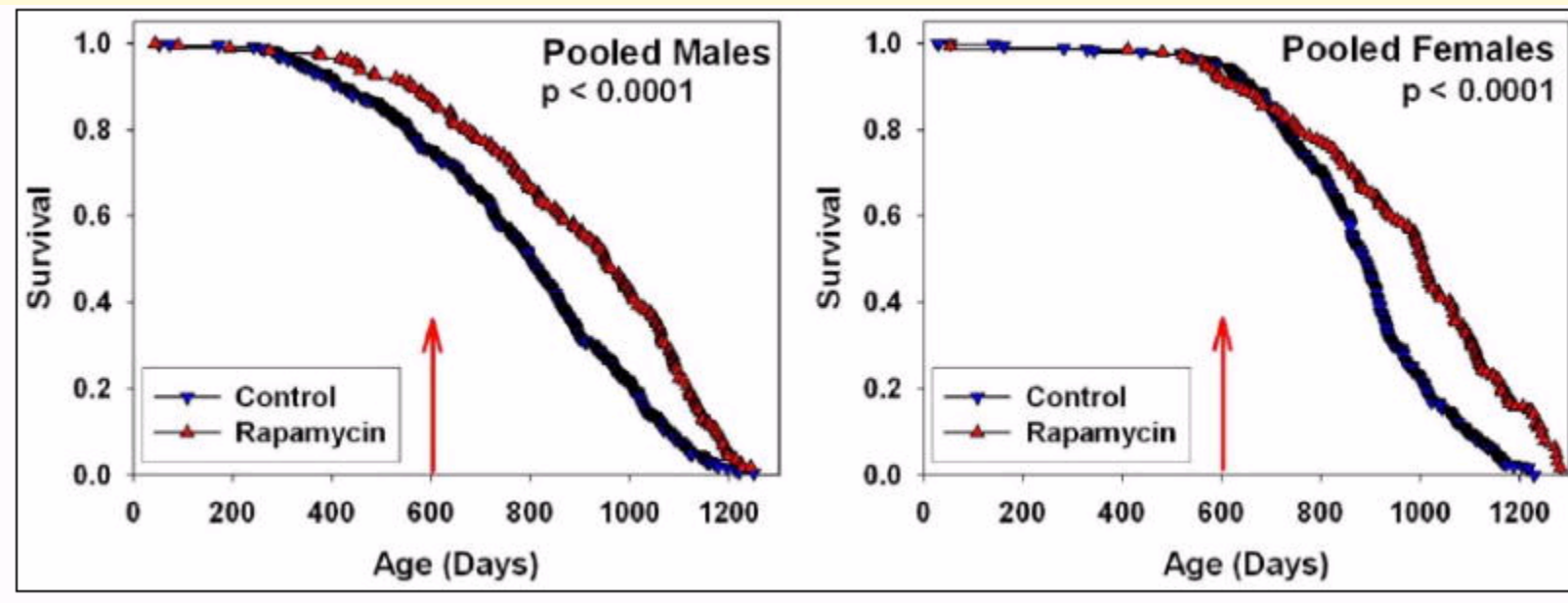
TNF-alpha i.S.	26.2	pg/ml	< 8.1
Interleukin 1- β i.S.	5.8	pg/ml	< 5.0
Interleukin 6 i.S.	11.8	pg/ml	< 9.7
Hinweise auf proentzündliche Reaktion			
Interleukin 10 i.S.	<5.0	pg/ml	< 9.1
Der fehlende Anstieg des antientzündlichen IL-10 verstärkt den Befund einer bestehenden proentzündlichen Reaktionslage.			
CRP hoch sensitiv i.S. (CLIA)	5.77	mg/l	< 3.0

Veränderungen von zirkulierenden Hormonen und IL-6 im Verlauf des Alterns



Dimitris A. Papanicolaou et al. The Pathophysiologic Roles of Interleukin-6 in Human Disease, Annals of Internal Medicine **1998;128:127-137**

Im Tierexperiment wurde gezeigt, dass eine anti-entzündliche Therapie das Leben verlängert



D. E. Harrison u. a.: Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. Nature 2009, 460; 392–395.

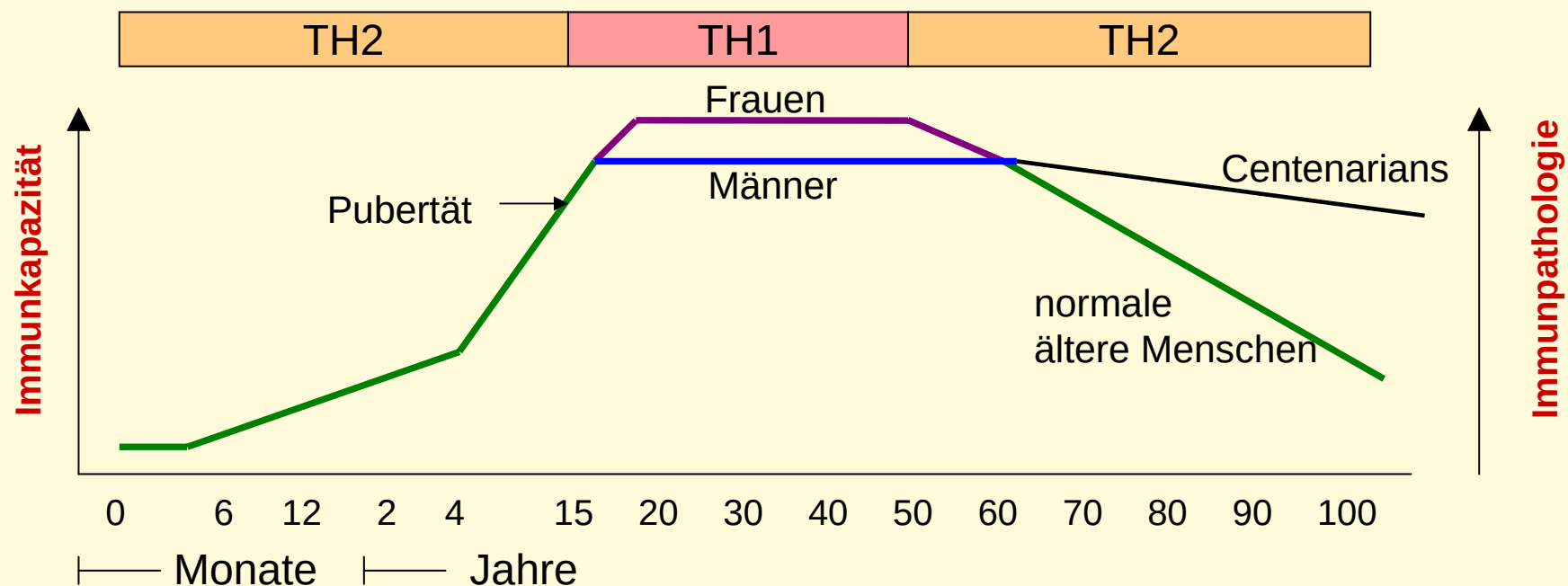
Auch Resveratrol ist im Gespräch !

Mouchiroud L et al. Life span extension by **resveratrol**, rapamycin, and metformin: The promise of dietary restriction mimetics for an healthy aging. Biofactors. 2010 ;36:377-82.

Immun- und Zytokinbalance im Alter

2. TH1/TH2-Balance wird in Richtung TH-2 verschoben

- ⇒ Immunpathologie im Normalalter am höchsten,
- ⇒ humorale Autoimmunphänomene nehmen im Alter zu.
- ⇒ Anstieg der IgG-Titer im Alter



Immun- und Zytokinbalance im Alter

3. Abfall von IFN- α und IFN γ

⇒ Gesteigerte Infektionsrate und Reaktivierungstendenz

Viren: v.a. persistierende Herpesviren

- für Varizella Zoster Virus gesichert ⇒ Zosterinzidenz ↑
 - Lebenszeitprävalenz: 15% über alle Altersgruppen, > 50% bei > 80-Jähr.
 - direkte Assoziation zur verminderten T-Zellfunktion (LTT)
- CMV?, HHV-6?
 - höhere IgG-Titer als Zeichen gesteigerter Reaktivierungstendenz
⇒ Chronische Stimulation fördert Alterung des Immunsystems

ABER: Herpes labialis (HSV-I) – kaum klinische Manifestation im Alter

Bakterien: v.a. intrazelluläre Erreger (T-lymphozytäre Abwehr betroffen)

⇒ Reaktivierung der Tuberkulose ↑

⇒ Borrelien ?, Chlamydien ?, Yersinien ?

Was bedeutet vorzeitige Alterung klinisch?

Häufiger fatale Infektionen, v.a.:

- Pneumonien → durch *Streptococcus pneumoniae*
- Influenza → durch *Myxovirus influenzae*

Häufiger endogene Re-Infektionen, v.a.:

- Herpes-Viren → v.a. durch *Varizella zoster*, CMV?
- Tuberkulose → durch *Mycobacterium tuberculosis*

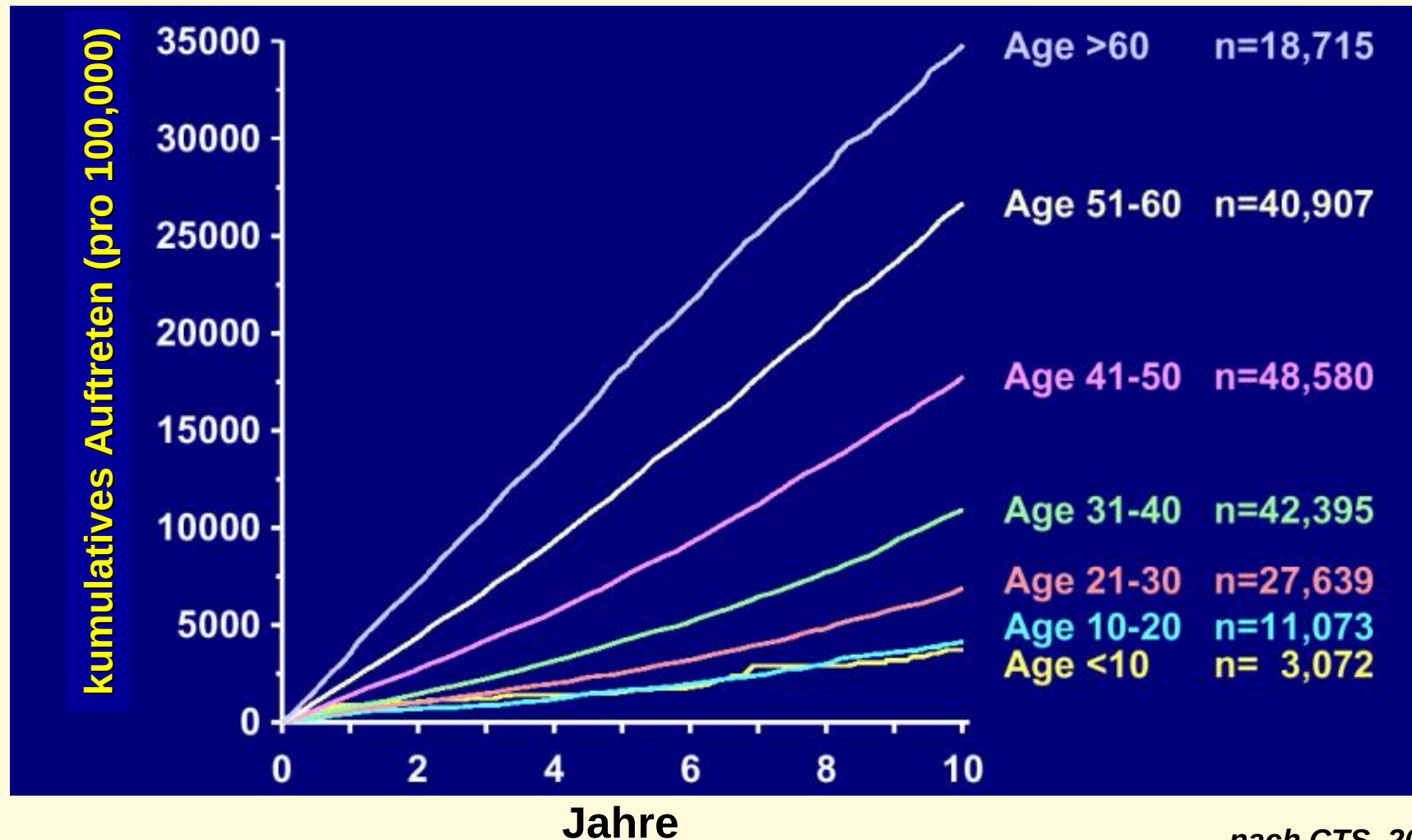
Bildung von Auto-Antikörpern gegen div. Organe, in der Regel ohne größere klinische Relevanz (ANA, MAK, RF)

Erkrankungen mit proentzündlicher Pathogenese

- Arthritis, Alzheimer, Arteriosklerose
- Osteoporose, Diabetes mellitus, Parodontitis

Häufiger Tumor-Erkrankungen

Malignen Tumoren nach Nierentransplantation (unter Immunsuppression) treten im Alter häufiger auf.



Zusammenfassung

- Die Barrierfunktion des Immunsystems lässt im Alter nach
- Die qualitativen Veränderungen im Immunsystem sind ausgeprägter als die quantitativen „Störungen“

Am wichtigsten sind:

- NK-Zellfunktion und T-Zellfunktion
 - TH2-Dominanz
- die quantitativen Veränderungen müssen bei der Interpretation des Immunprofils berücksichtigt werden
- CD31 ist ein Marker für die verbliebene Thymusreserve
- CD28+/CD8+ -Zellen sind der derzeit beste *aging marker*
- Die Immunpathologie und auch die Veränderungen der Labormarker sind im Alter oft geringer ausgeprägt als beim jüngeren Patienten



Wir freuen uns auf die nächste Fortbildung

Chronische Inflammation des Fettgewebes

—

**Die Bedeutung proentzündlicher Zytokine für das
metabolische Syndrom**

23. November 2011, 15.00 Uhr

Dr. Katrin Huesker

Institut für Medizinische Diagnostik MVZ GbR, Berlin