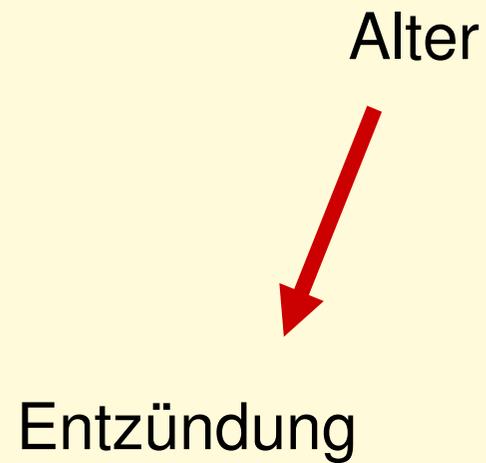


06. März 2013

Entzündung, oxidativer Stress und
der Tryptophan-Kynurenin-Stoffwechsel im Alter

Dr. rer. nat. Katrin Huesker

Zunehmendes Alter geht mit chronischer systemischer
Entzündung einher



Anstieg der unspezifischen systemischen Entzündung im Alter: „inflammaging“

(Franceschi et al., Ann N Y Acad Sci 908, 2000, S. 244–254)

Erhöhte Aktivität der Makrophagen

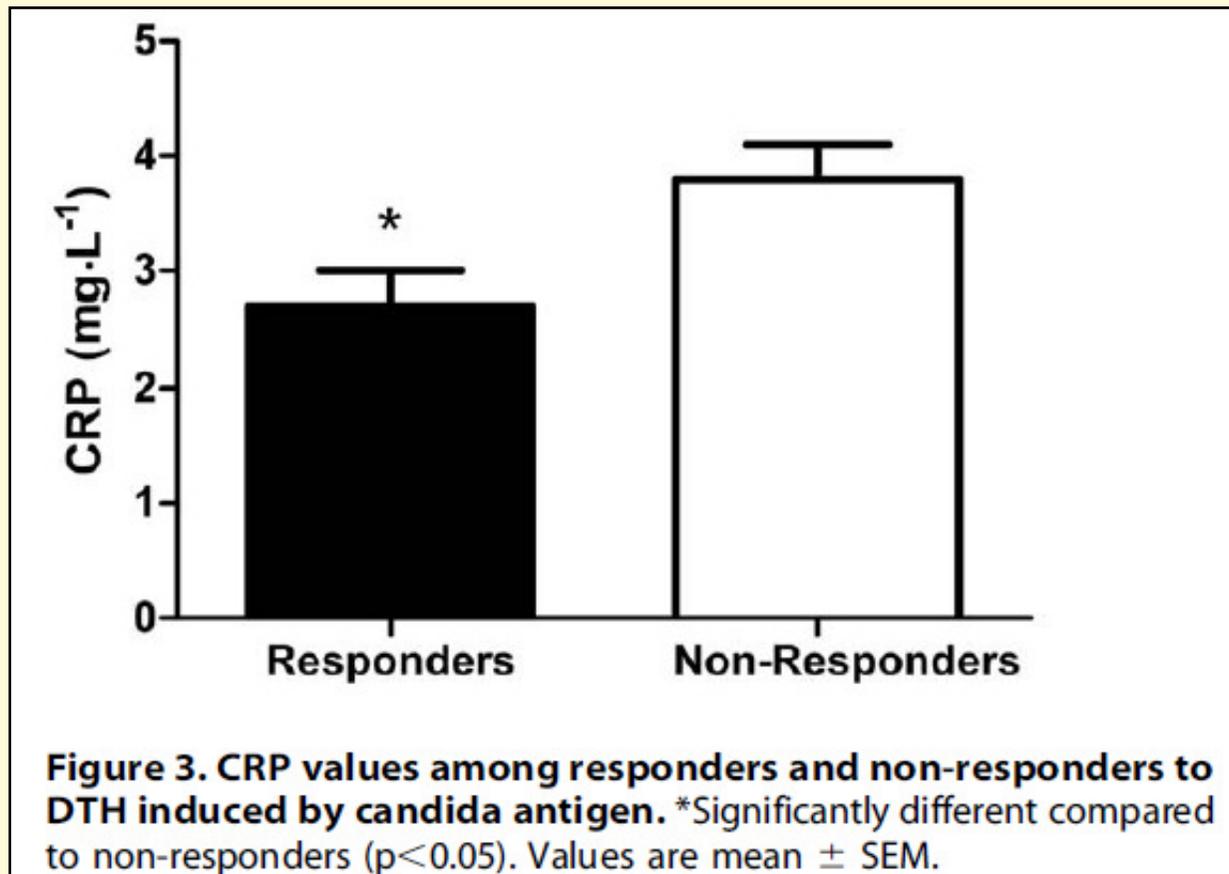
-> gesteigerte Produktion von IL-1 , TNF-alpha und IL6

-> hsCRP ↑

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

Im Alter gesteigerte Makrophagen-Aktivität, aber verminderte T-Zell-Funktion (“Immunoseneszenz”)

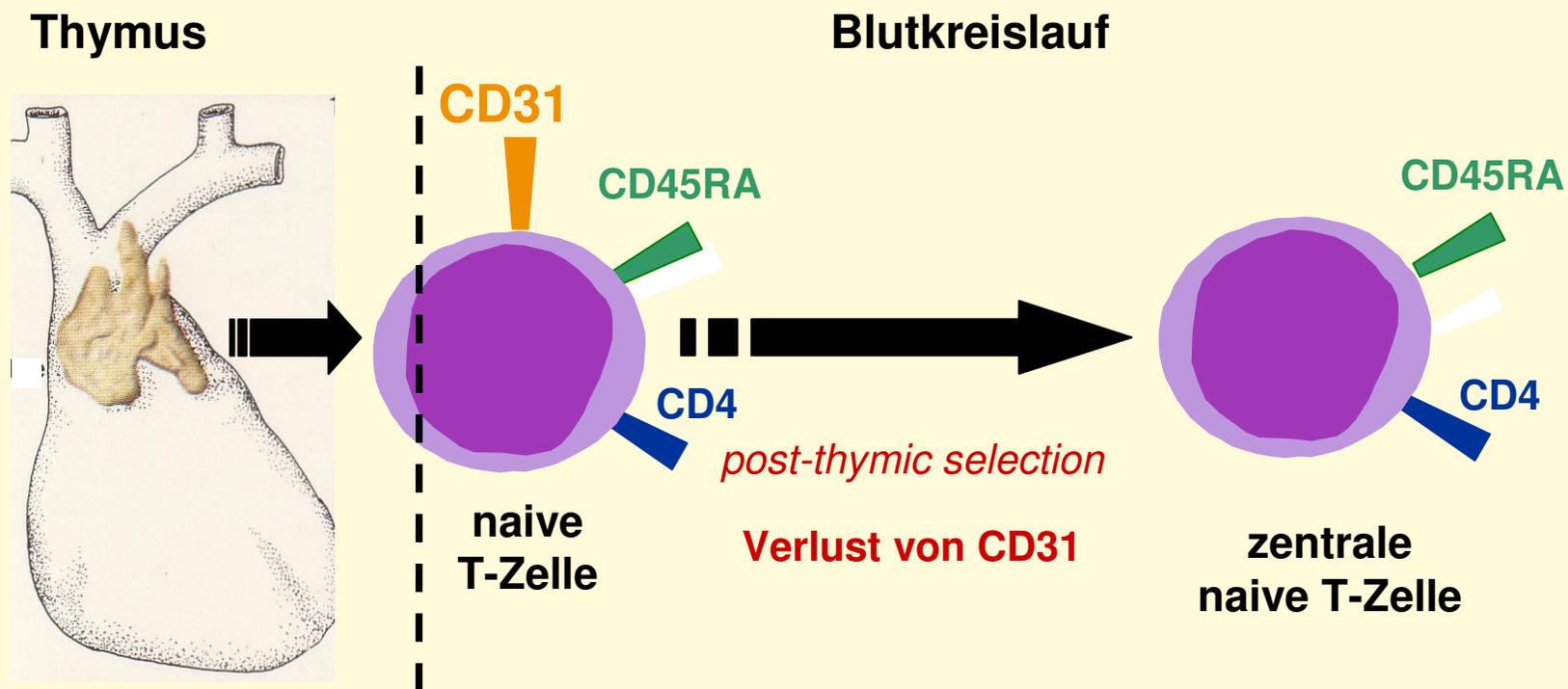
-> Chronische Entzündung im Alter (hsCRP) korreliert mit verminderter T-Zell-Funktion (T-Zellantwort auf Candida):



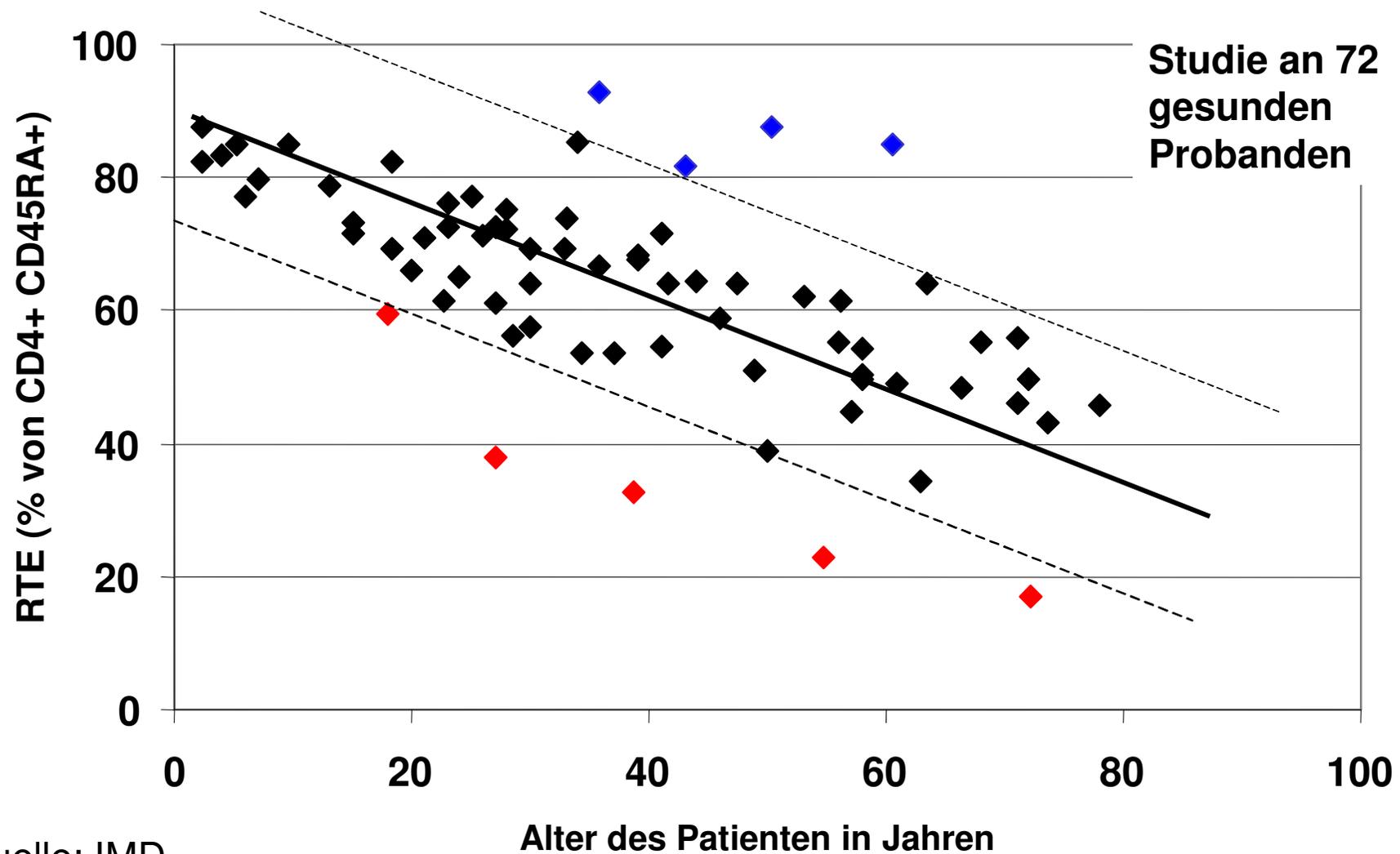
Pence et al.,
PLoS One 2012;
7: e36403

“Immunoseneszenz” geht mit einem schrumpfenden Thymus
= reduzierten Reservoir an naiven T-Zellen einher

-> Der Immunantwort stehen weniger naive T-Zellen zu Verfügung:
Der Anteil an CD31⁺Zellen sinkt mit zunehmendem Alter!



Die Thymusreserve (=Anteil an CD31+Zellen) nimmt im Laufe des Lebens mehr oder weniger schnell ab



Quelle: IMD

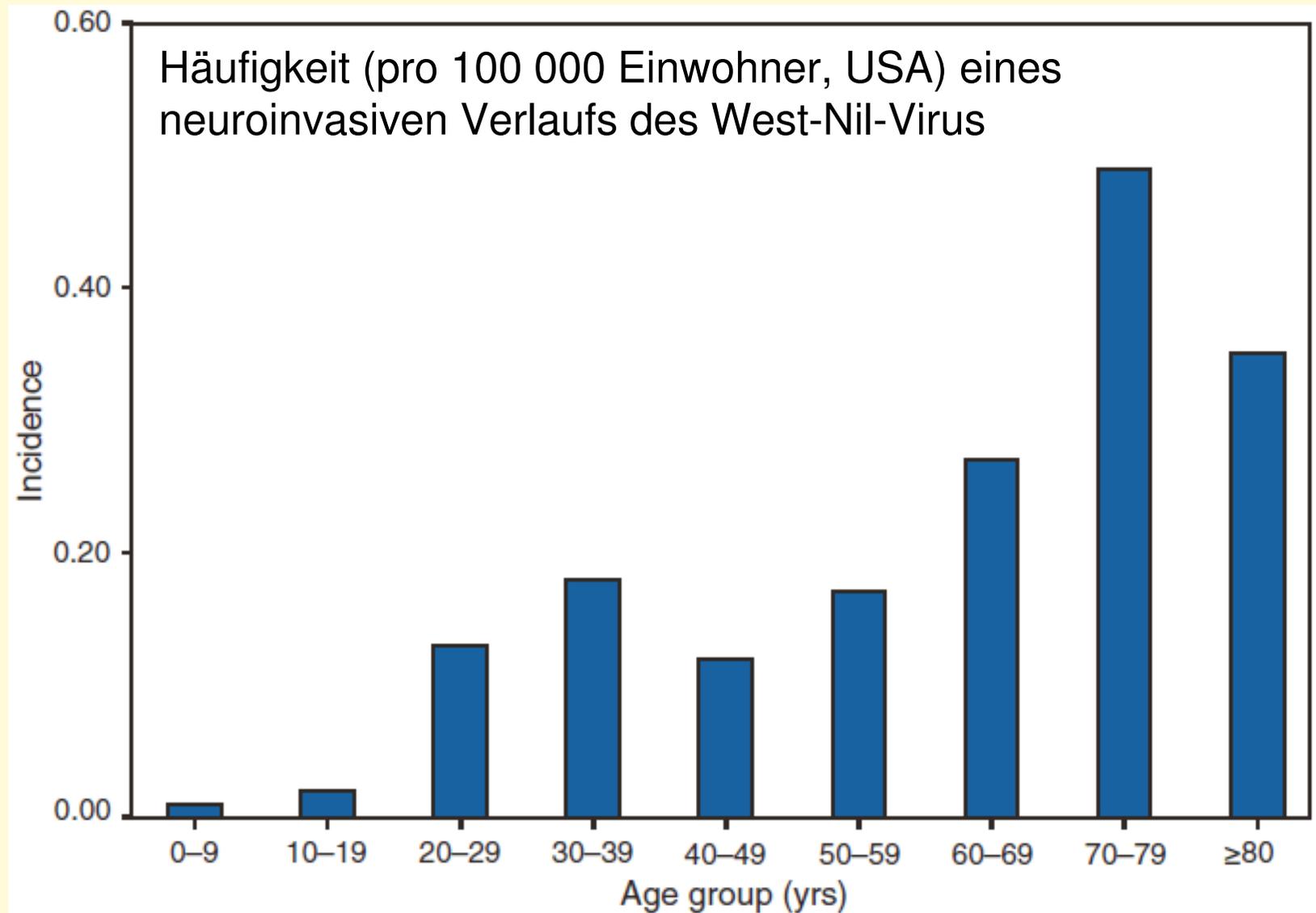
Über die Zahl der CD31+/CD4+/CD45RA+ T-Zellen im Blut läßt sich die Thymusrestfunktion quantifizieren (RTE-output)

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 altersabhängig!

Zunehmendes Alter geht mit steigender Infektanfälligkeit und schwereren Verläufen einher



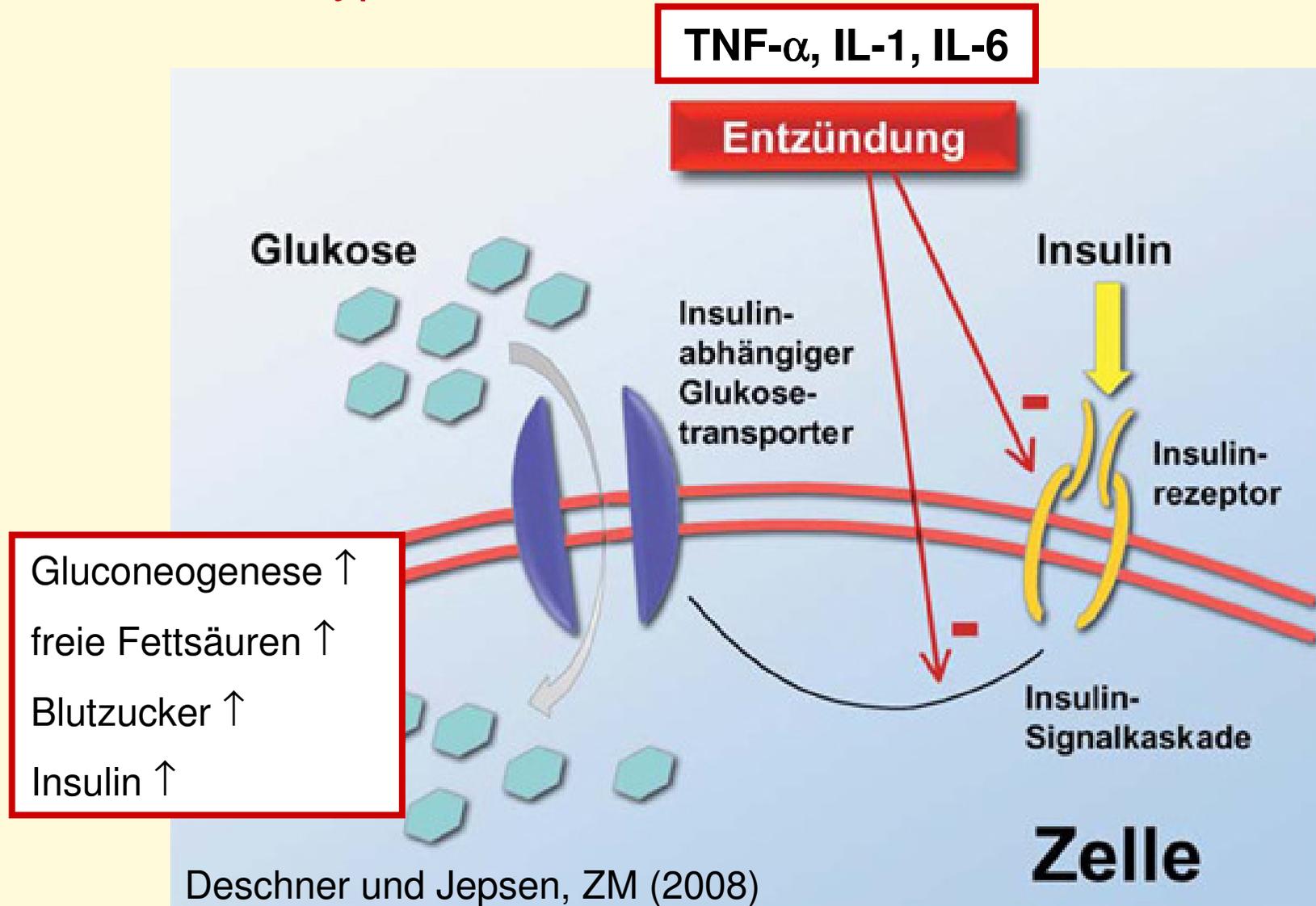
Chronische Entzündung ist Folge und Ursache
altersbedingter Morbidität

Alter, Morbidität

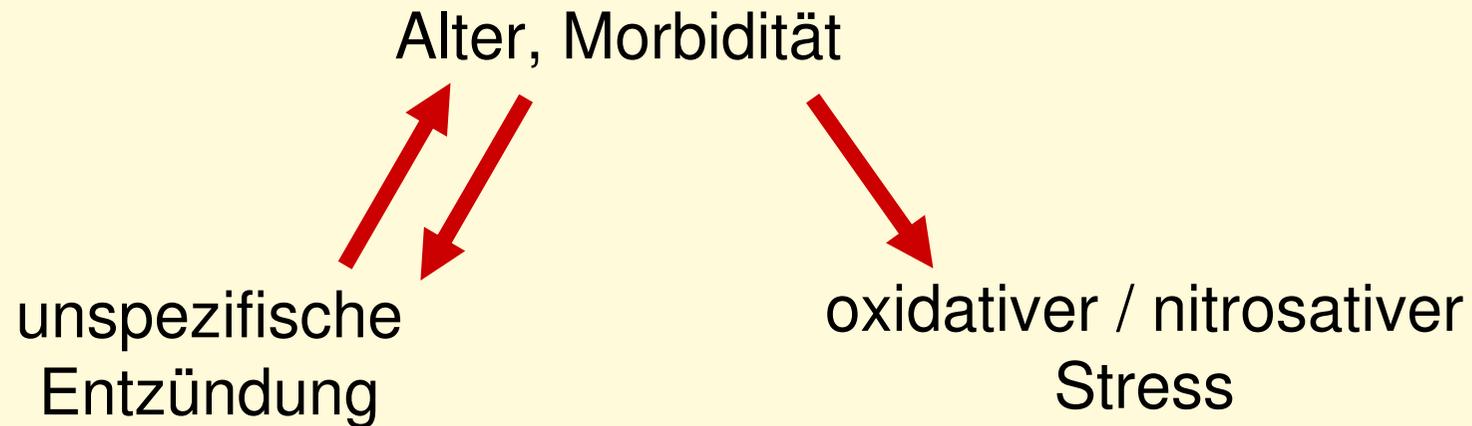


chronische
Entzündung

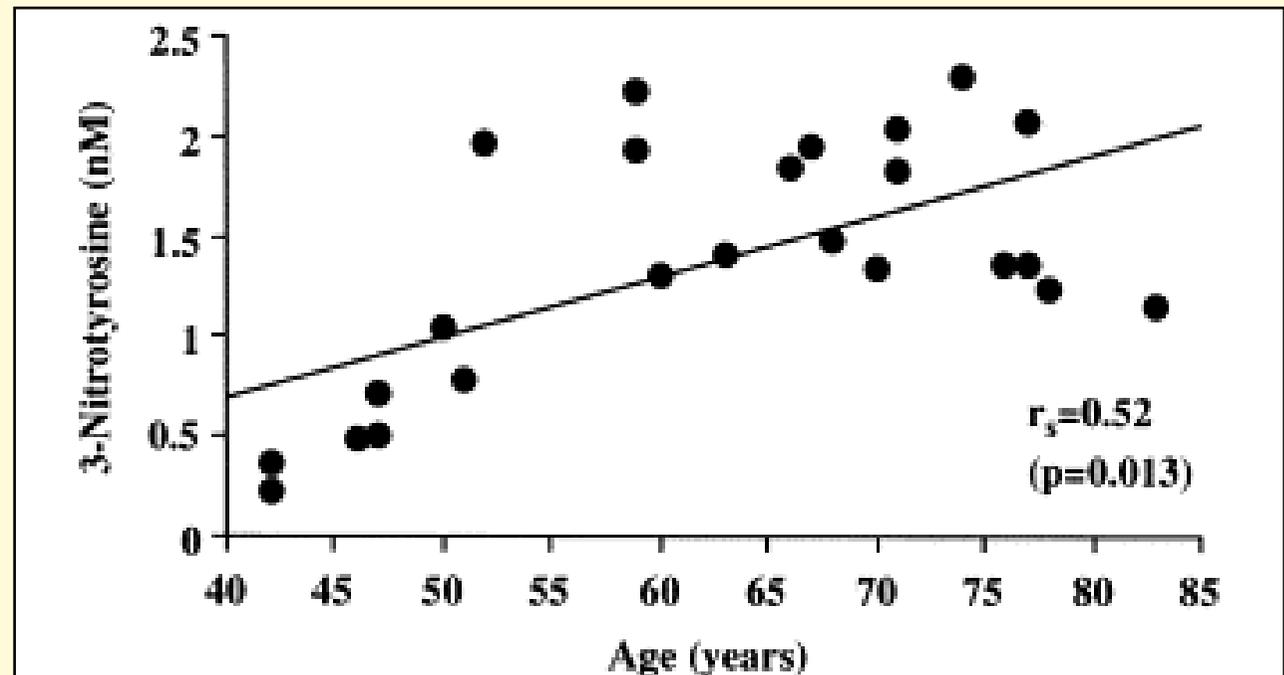
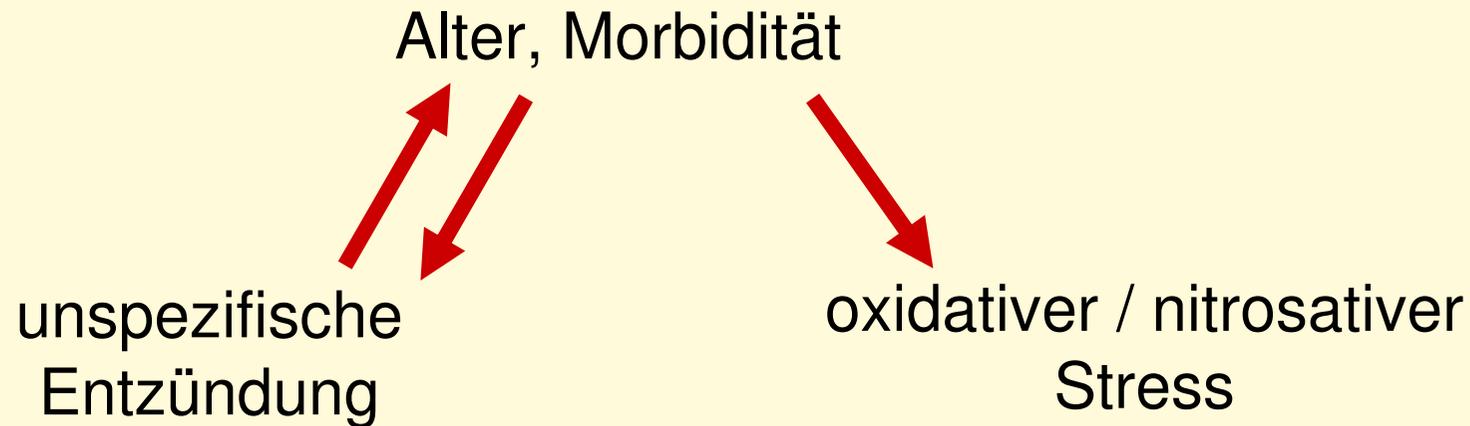
Chronische systemische Entzündung → Insulin-Resistenz
→ Diabetes Typ 2



Zunehmendes Lebensalter ist auch mit steigendem oxidativen / nitrosativen Stress assoziiert

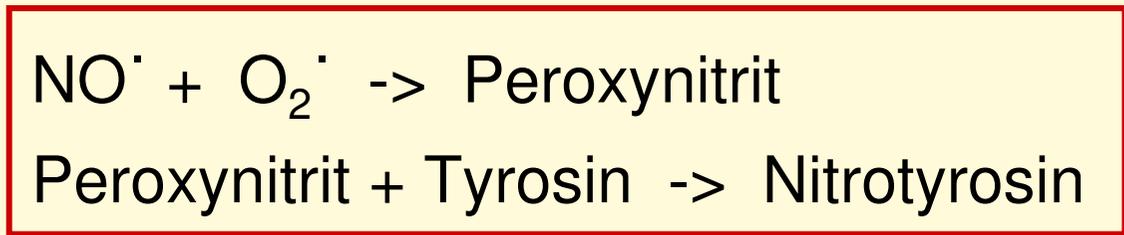


Zunehmendes Lebensalter ist auch mit steigendem oxidativen / nitrosativen Stress assoziiert



Tohgi et al., Neuroscience Letters 1999; 269: 52-54

Nitrotyrosin entsteht über die Reaktion von freien Radikalen zu Peroxynitrit



Ärztlicher Befundbericht

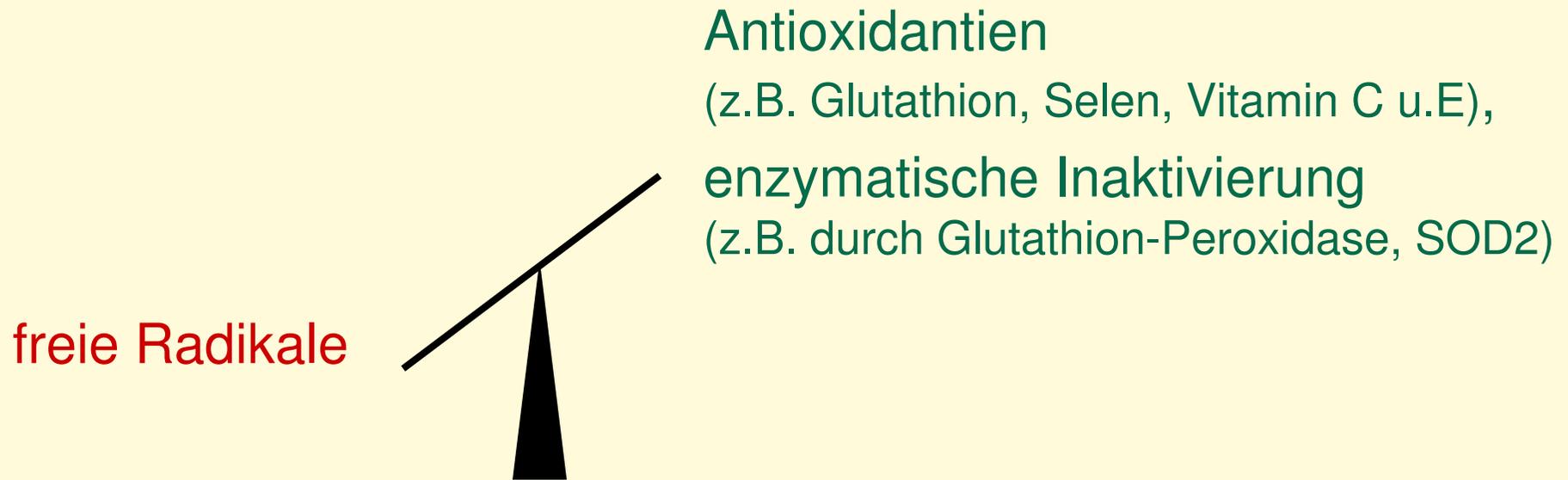
Patient		Tagebuch-Nr.		Geburtsdatum		Institut für Medizinische Diagnostik Nicolaistraße 22, 12247 Berlin (Steglitz) Tel. 77001-220	
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]			
Eingang	18.02.13	Ausgang	22.02.13	Material:			

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
--------------	----------	---------	-----------------

Nitrotyrosin i. EDTA-Pl.	856	nmol/l	< 630
--------------------------	-----	--------	-------

Der Befund weist auf eine gesteigerte Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) und Peroxynitrit hin (=nitrosativer Stress).

Oxidativer und nitrosativer Stress entstehen durch einen Überschuss an Sauerstoff- und Stickstoffradikalen



**Radikale im Überschuss:
oxidativer / nitrosativer Stress**

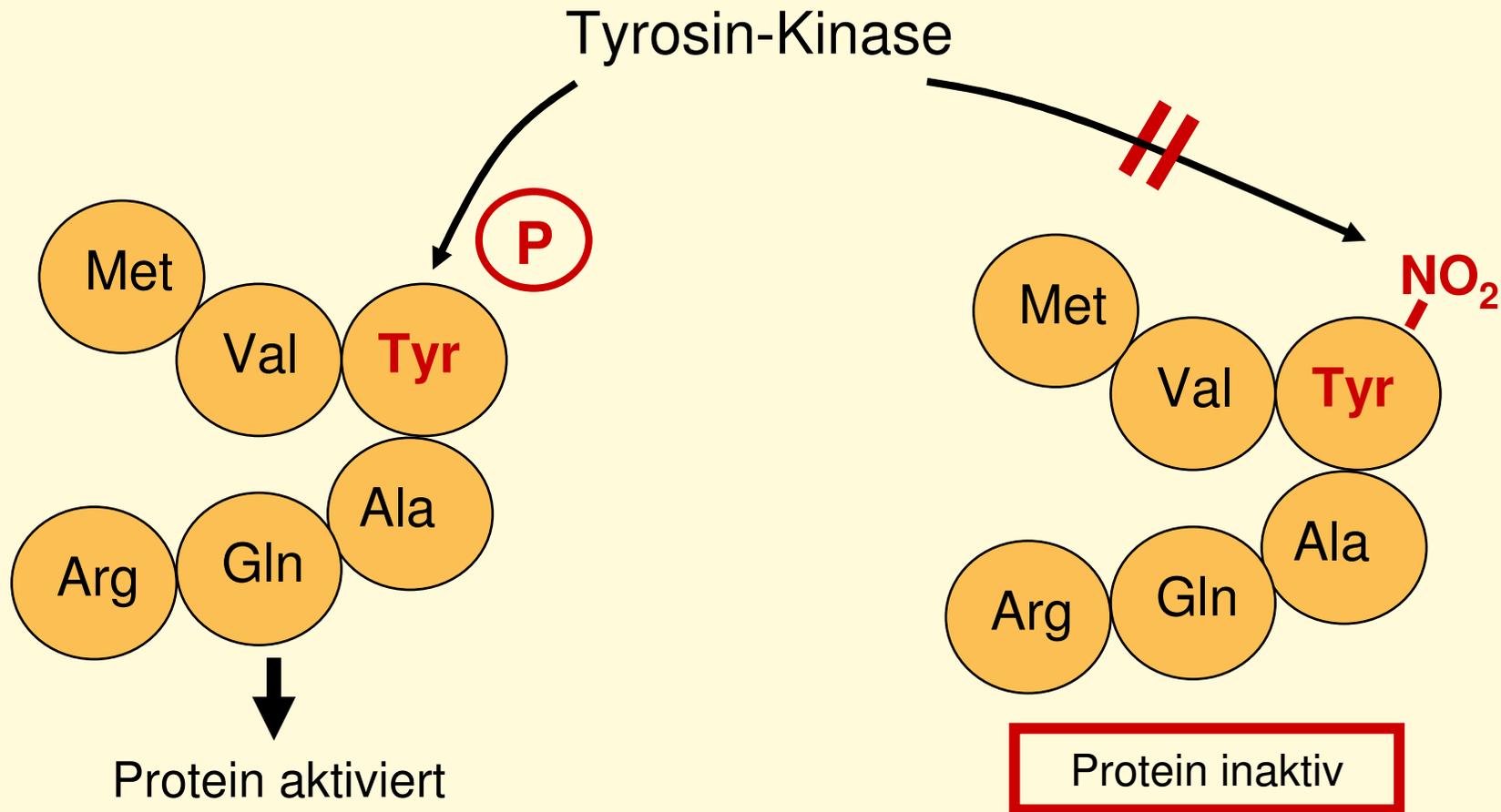
Oxidativer / nitrosativer Stress schädigt den Organismus auf vielfältige Weise

- Lipidperoxidation, Schädigung von Zellmembranen
- DNA-Schäden
- Förderung von Neurodegeneration
- Veränderung von Proteinfunktionen durch Nitrierung des Tyrosins
- Förderung von Atherosklerose (durch MDA-LDL)
- Störung des mitochondrialen Stoffwechsels
- ...

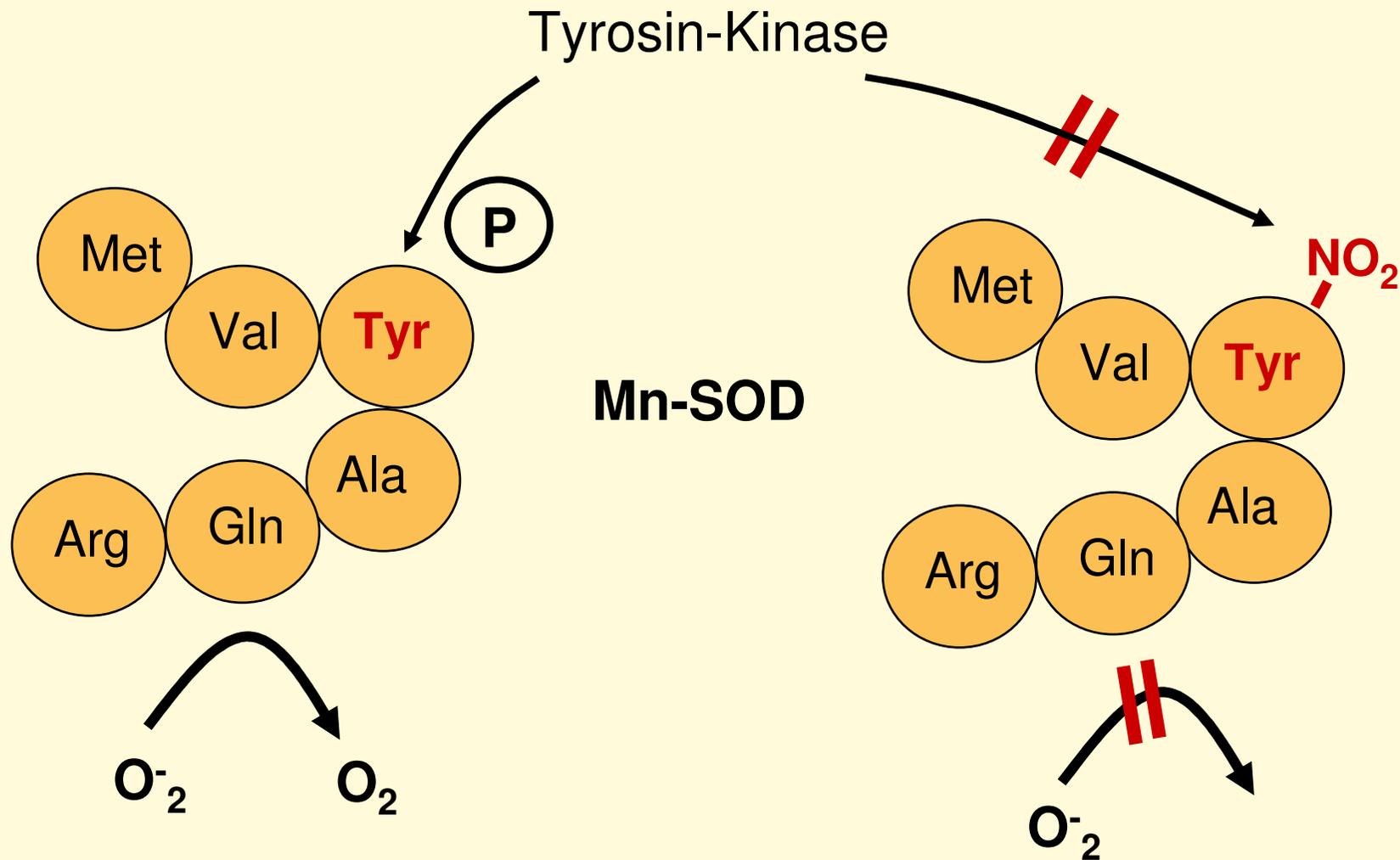
Oxidativer / nitrosativer Stress schädigt den Organismus auf vielfältige Weise

- Lipidperoxidation, Schädigung von Zellmembranen
- DNA-Schäden
- Förderung von Neurodegeneration
- Veränderung von Proteinfunktionen durch Nitrierung des Tyrosins
- Förderung von Atherosklerose (durch MDA-LDL)
- Störung des mitochondrialen Stoffwechsels
- ...

Nitrotyrosin kann die Aktivität von Proteinen verändern,
die von der Phosphorylierung des Tyrosins abhängen

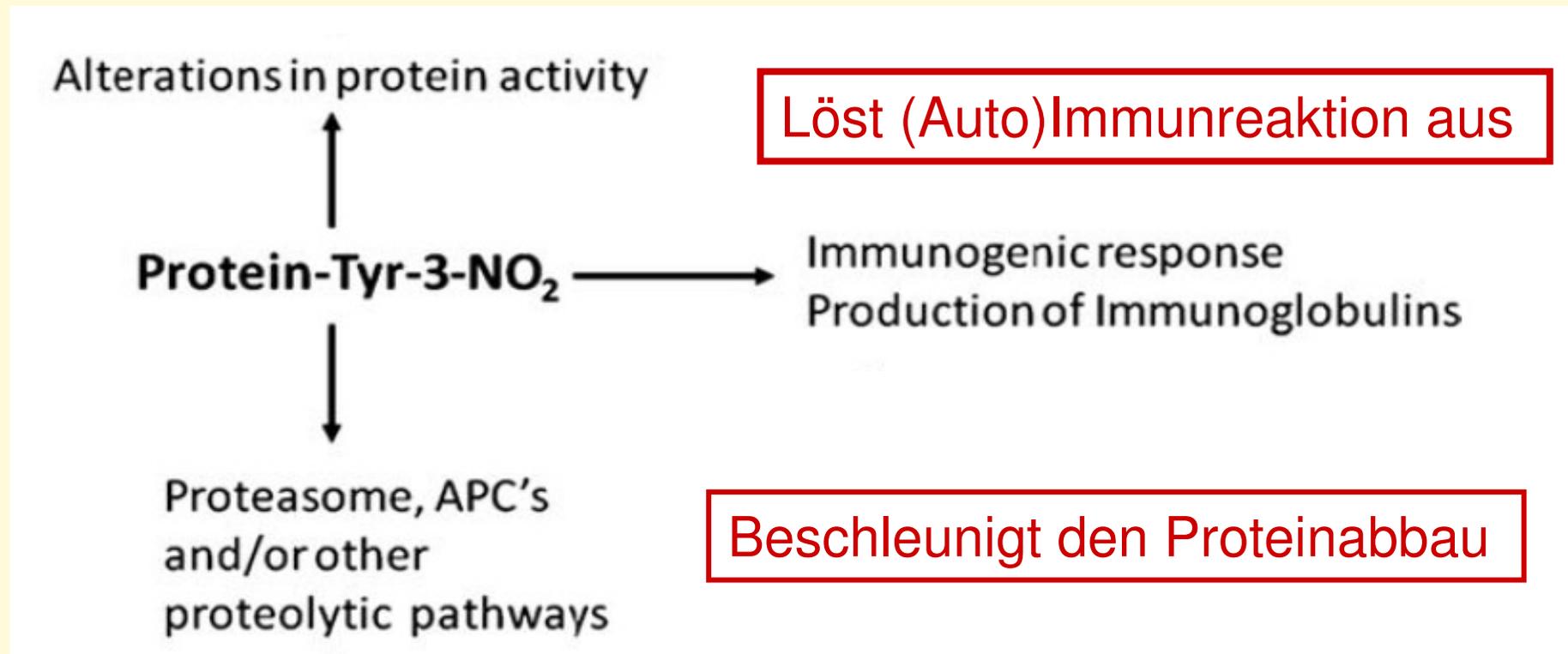


Zum Beispiel blockiert Nitrierung die Enzymaktivität der mitochondrialen Superoxid-Dismutase



Was bewirkt die Nitrierung des Tyrosins?

Verändert die Aktivität



Das proteingebundene Nitrotyrosin ist folglich direkt biologisch relevant und ein aussagekräftiger Marker für nitrosativen Stress

Ärztlicher Befundbericht

Patient		Tagebuch-Nr.	Geburtsdatum	Institut für Medizinische Diagnostik Nicolaistrasse 22, 12247 Berlin (Steglitz) Tel. 77001-220
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	
Eingang	17.05.12	Ausgang	25.05.12	Material:

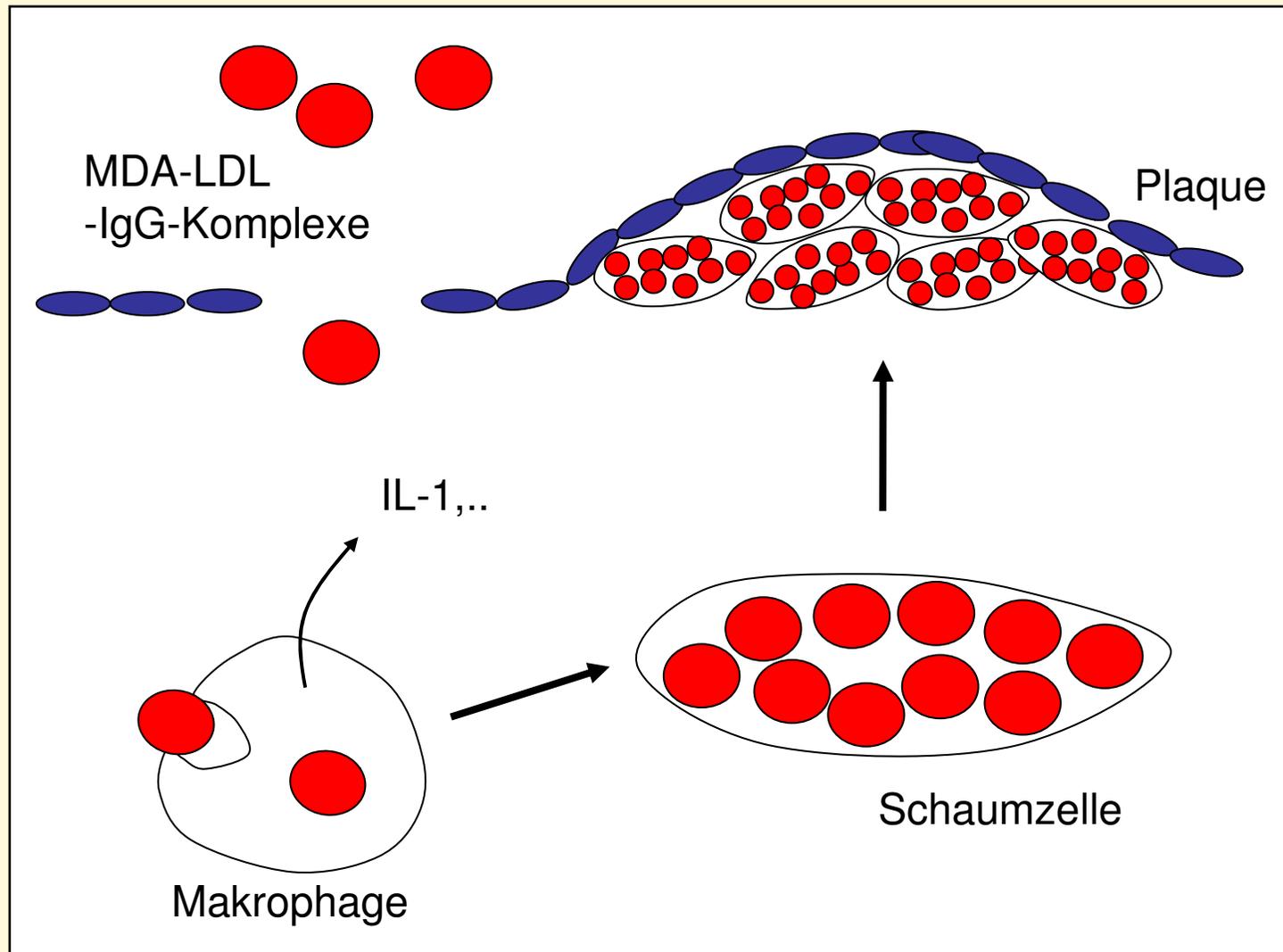
Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Nitrotyrosin i. EDTA-Pl.	1205	nmol/l	< 630

Der Befund weist auf eine gesteigerte Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) und Peroxynitrit hin (=nitrosativer Stress).

Oxidativer / nitrosativer Stress schädigt den Organismus auf vielfältige Weise

- Lipidperoxidation, Schädigung von Zellmembranen
- DNA-Schäden
- Förderung von Neurodegeneration
- Veränderung von Proteinfunktionen durch Nitrierung des Tyrosins
- Förderung von Atherosklerose (durch MDA-LDL)
- Störung des mitochondrialen Stoffwechsels
- ...

Malondialdehyd-modifiziertes LDL (MDA-LDL) entsteht unter oxidativem Stress und ist an der Bildung atherosklerotischer Plaques direkt beteiligt



MDA-LDL zeigt oxidativen Stress und ein erhöhtes Atherosklerose-Risiko an:

Ärztlicher Befundbericht

Patient [REDACTED]		Tagebuch-Nr. [REDACTED]	Geburtsdatum [REDACTED]	Institut für Medizinische Diagnostik Nicolaistrasse 22, 12247 Berlin (Steglitz) Tel. 77001-220
Eingang	14/03/2011	Ausgang	17/03/2011	Material: Serum

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
--------------	----------	---------	-----------------

MDA-LDL i.S. (EIA)

++154

U/l

< 60

Erhöhtes MDA-modifiziertes LDL als Hinweis auf eine signifikante Lipidperoxidation als Folge eines oxidativen Stress. Ein erhöhter MDA-LDL-Spiegel kann auf ein gesteigertes Herz-Kreislauf-Risiko hinweisen.

Nitrosativer Stress fördert Mitochondriopathie

NO hemmt die Cytochrom-Oxidase und die Elektronentransportkette der Mitochondrien

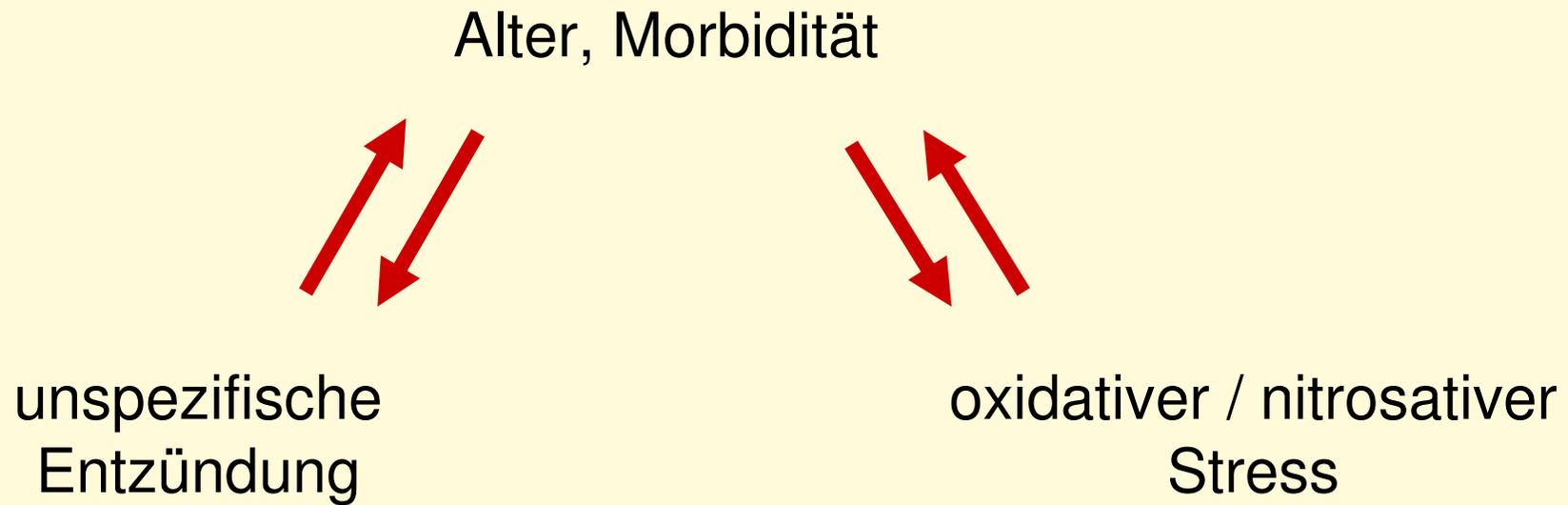
(Brown und Cooper, FEBS Lettres 1994; 356: 295-298)

Ärztlicher Befundbericht

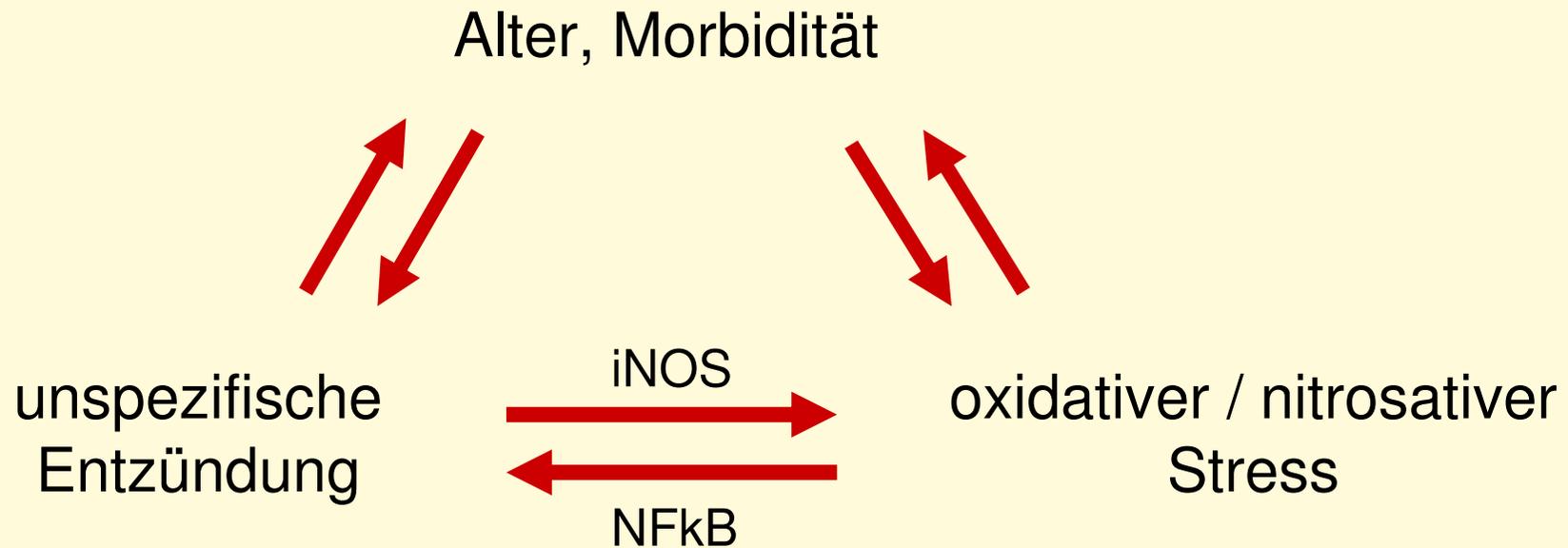
Patient		Tagebuch-Nr.		Geburtsdatum		Institut für Medizinische Diagnostik Nicolaistraße 22, 12247 Berlin (Steglitz) Tel. 77001-220	
[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]			
Eingang	18.02.13	Ausgang	22.02.13	Material:			

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Nitrotyrosin i. EDTA-Pl. Der Befund weist auf eine gesteigerte Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) und Peroxynitrit hin (=nitrosativer Stress).	912	nmol/l	< 630
ATP intrazellulär °° Vermindertes intrazelluläres ATP als Hinweis auf eine sekundäre Mitochondriopathie.	0.77	µM	> 2.0

Wie Entzündung sind auch oxidativer / nitrosativer Stress gleichzeitig Ursache und Folge von altersbedingter Morbidität



Entzündung und nitrosativer / oxidativer Stress steigern sich gegenseitig



Beck et al., Journal of Experimental Biology 1999; 202: 645-653

Valko et al., Int J Biochemistry & Cell Biology 2007; 39: 44-84

Wechselwirkungen zwischen nitrosativem / oxidativem Stress und Entzündung: Schema nach Pall

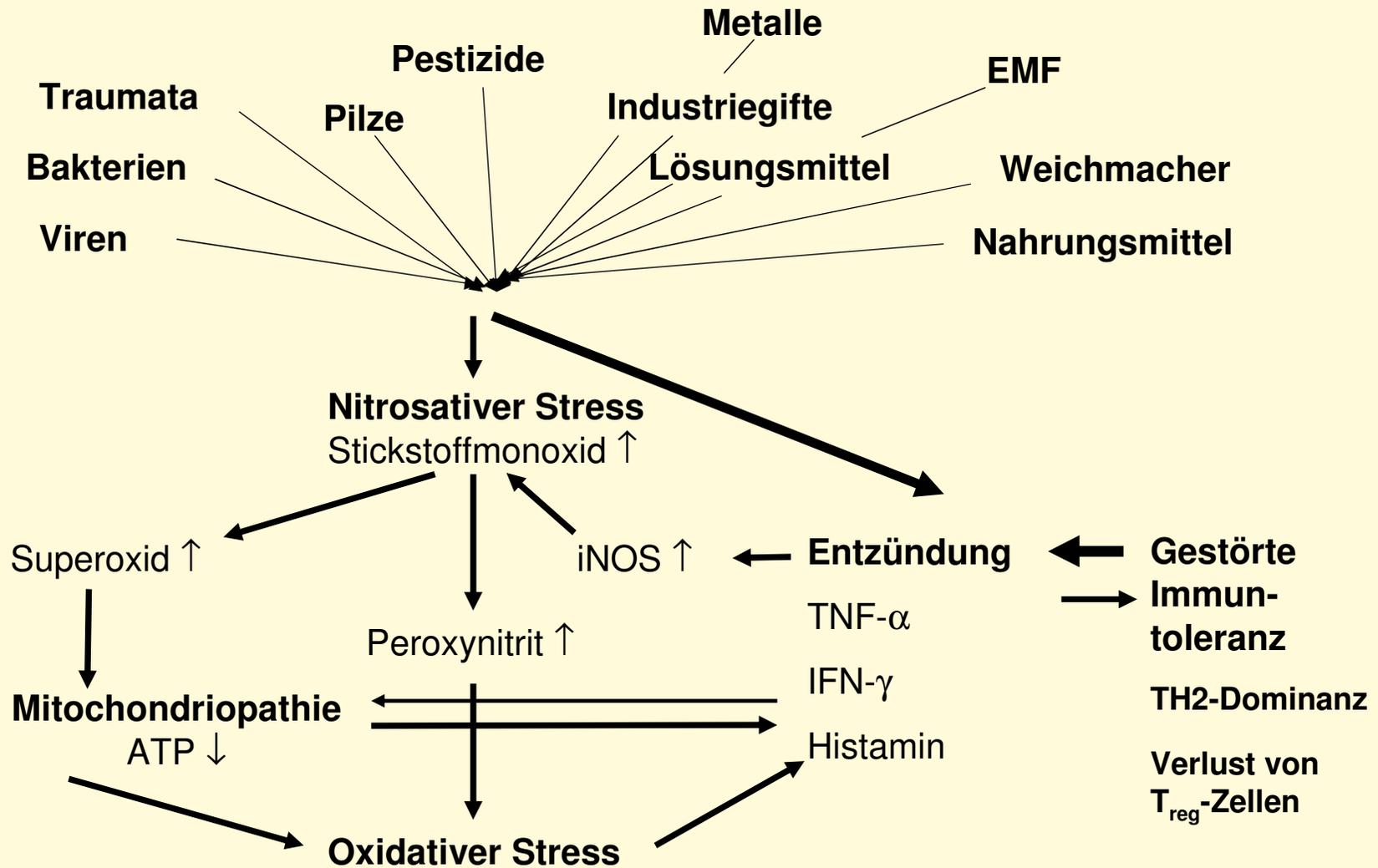


Abb. modifiziert nach Pall: Explaining 'Unexplained Illnesses': Disease Paradigm for Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Chemical Sensitivity, Fibromyalgia, Posttraumatic Stress Disorder, Gulf War Syndrome and Others, ISBN 078902389X

Typischer Laborbefund bei Multisystemerkrankungen, gefördert durch zunehmendes Alter!

Nitrotyrosin i. EDTA-Pl.	675	nmol/l	< 630
Der Befund weist auf eine gesteigerte Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) und Peroxynitrit hin (=nitrosativer Stress).			
MDA-LDL i.S. (EIA)	71	U/l	< 40
Erhöhtes MDA-modifiziertes LDL als Hinweis auf eine signifikante Lipidperoxidation als Folge eines oxidativen Stress. Ein erhöhter MDA-LDL-Spiegel kann auf ein gesteigertes Herz-Kreislauf-Risiko hinweisen.			
TNF-alpha i.S.	12.8	pg/ml	< 8.1
IP-10 i.S.	856	pg/ml	< 1072
Der Befund spricht für systemische Entzündung ohne Beteiligung der TH1-Immunzellen.			
ATP intrazellulär °°	1.21	µM	> 2.0
Vermindert intrazelluläres ATP als Hinweis auf eine sekundäre Mitochondriopathie.			
TH1/TH2 - Zytokinprofil			
Angegeben sind die Zytokinkonzentrationen nach 24 Stunden Stimulation mit ConA/SEB.			
IFN-g	183	pg/ml	450 - 2000
IL-4	489	pg/ml	50 - 250
Der Befund zeigt einen expandierten TH2-Zell-Anteil (erhöhtes IL-4) bei reduzierter TH1-Antwort (IFNg niedrig). Dies spricht für eine TH2>TH1-Dysbalance, typisch für eine atopische Immundeprivation.			

Lp-PLA2 ist ein neuer spezifischer Marker für Gefäßentzündung und Risikomarker für Schlaganfall und Herzinfarkt

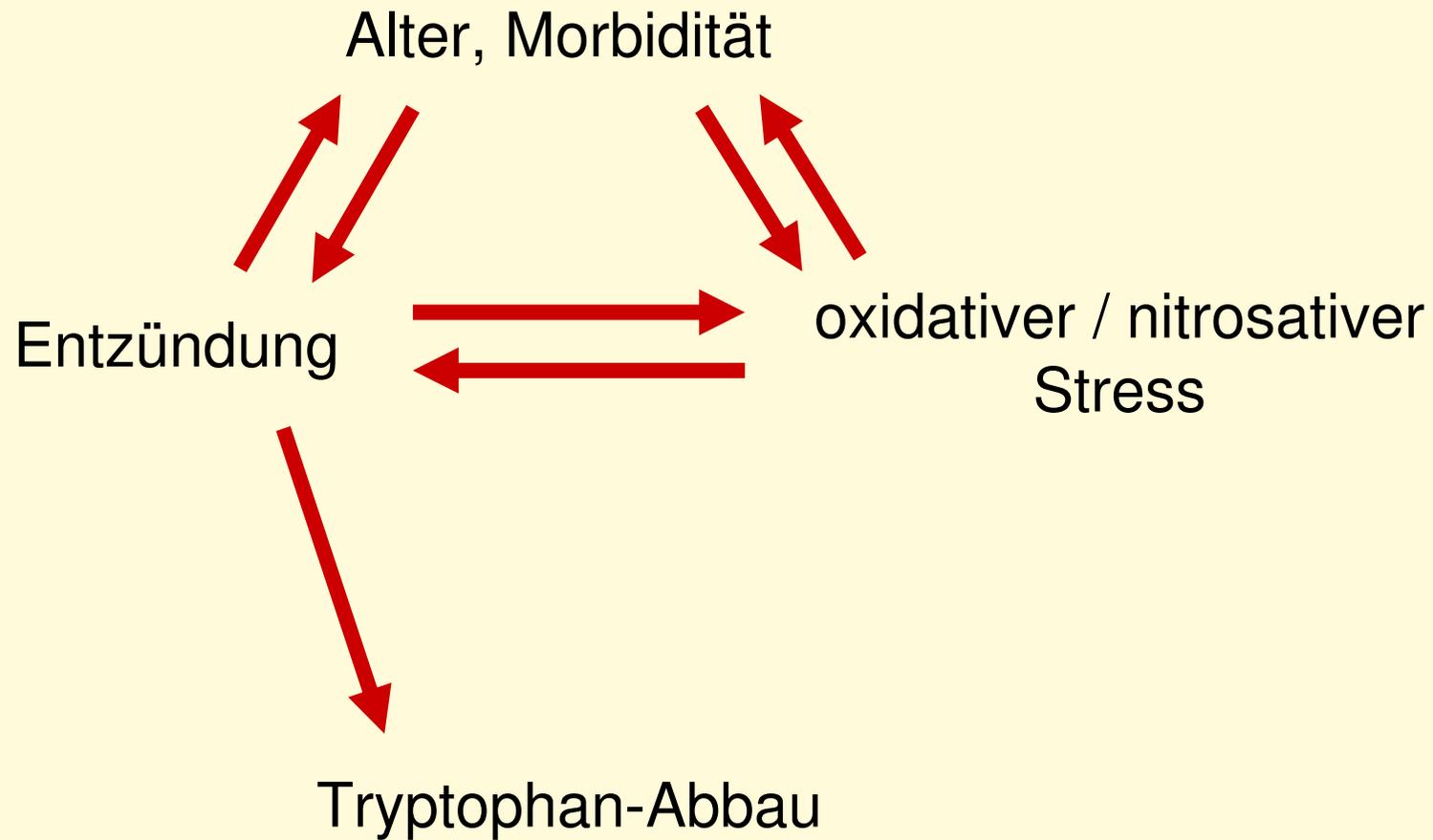
(ESC European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice 2012, European Heart Journal)

Ärztlicher Befundbericht

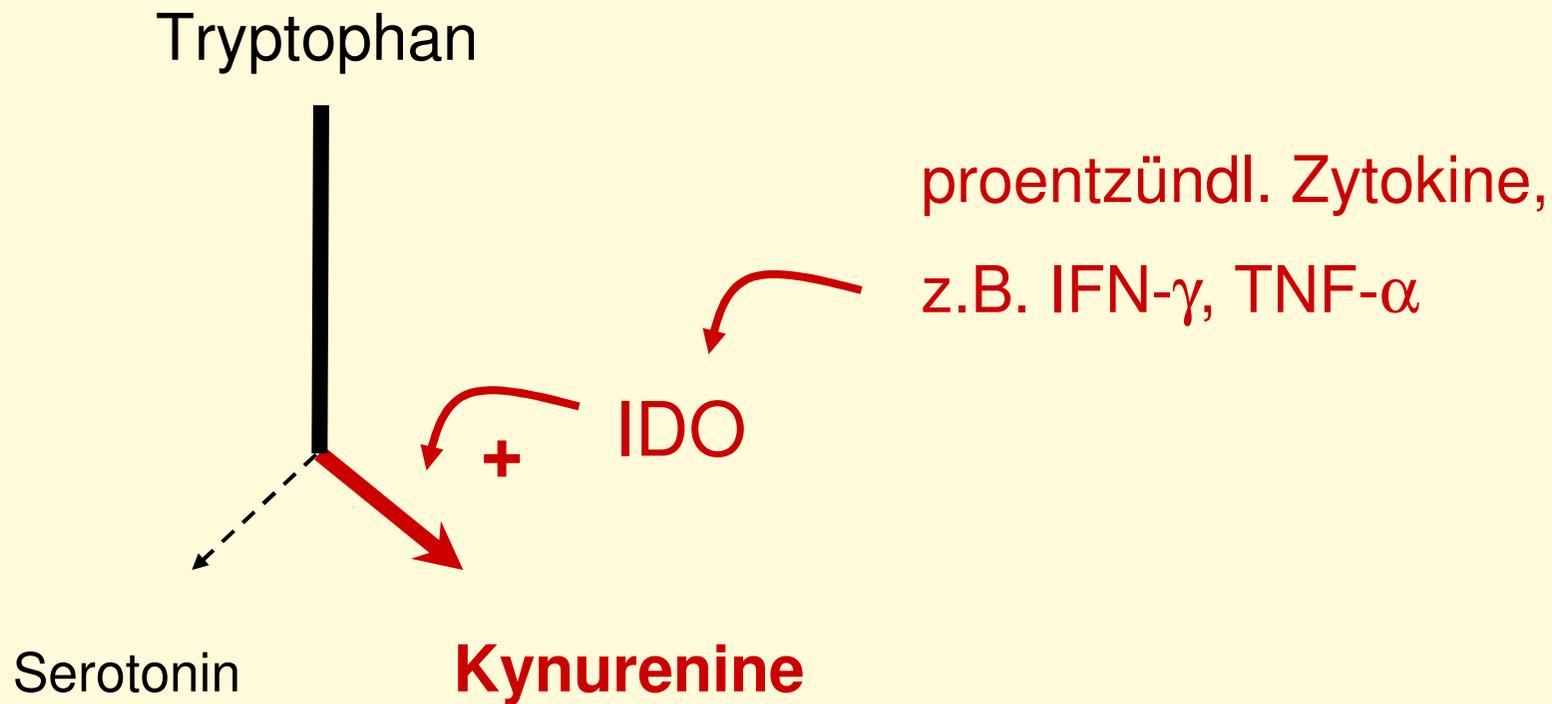
Patient [REDACTED]		Tagebuch-Nr. [REDACTED]	Geburtsdatum [REDACTED]	Institut für Medizinische Diagnostik Nicolaistrasse 22, 12247 Berlin (Steglitz) Tel. 77001-220	
Eingang	25.02.13	Ausgang	01.03.13	Material:	

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
MDA-LDL i.S. (EIA) Erhöhtes MDA-modifiziertes LDL als Hinweis auf eine signifikante Lipidperoxidation als Folge eines oxidativen Stress. Ein erhöhter MDA-LDL-Spiegel kann auf ein gesteigertes Herz-Kreislauf-Risiko hinweisen.	98	U/l	< 40
CRP hoch sensitiv i.S. Der Befund spricht für systemische Entzündung ohne Beteiligung der TH1-Immunzellen.	2.52	mg/l	< 3.0
Lp-PLA2 i. Serum Erhöhte Lipoprotein-assoziierte Phospholipase A2 (Lp-PLA2)-Aktivität. Dies spricht für eine endotheliale Entzündung.	241	nmol/mi/ml	< 151

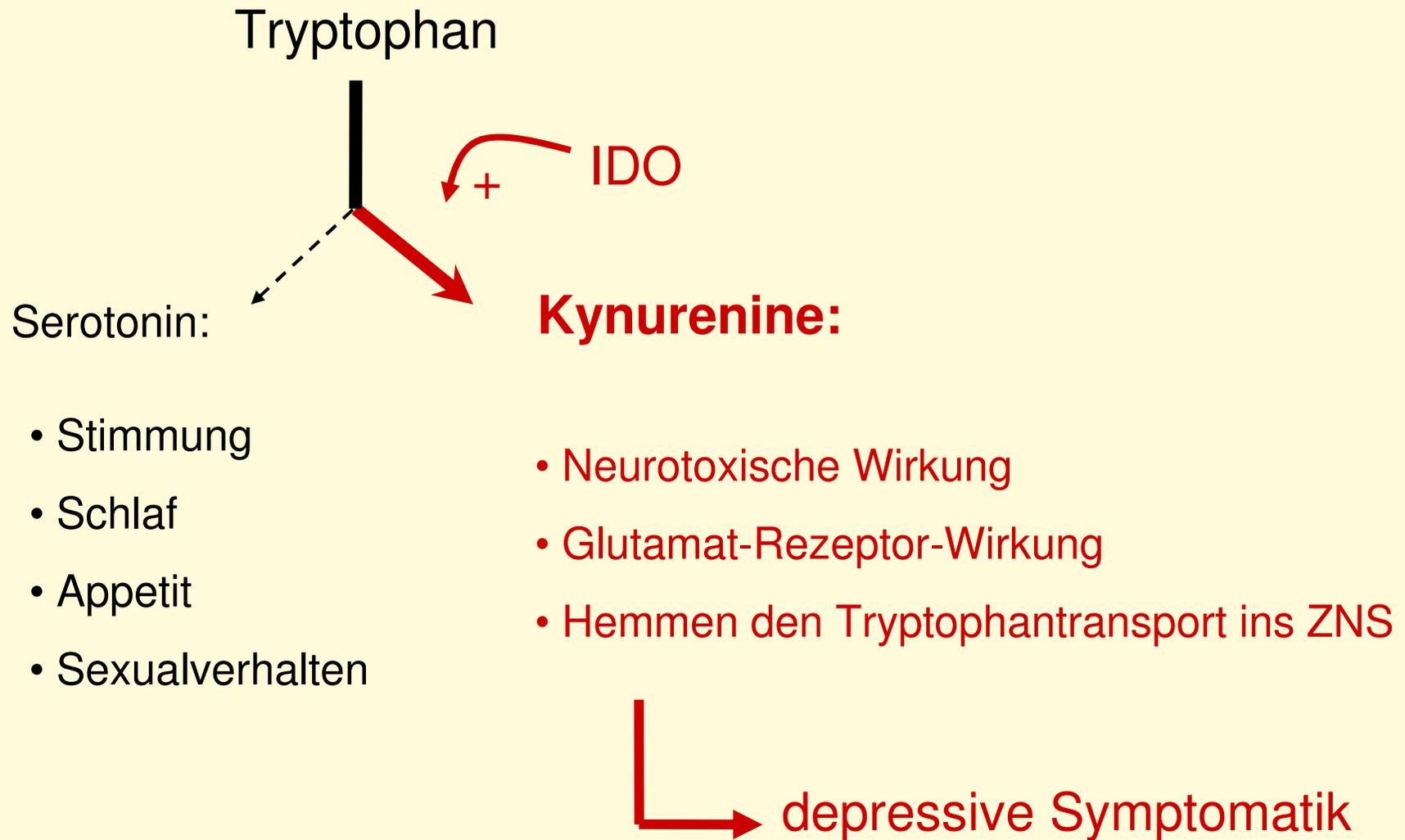
Entzündung und oxidativer / nitrosativer Stress
verändern auch den Tryptophan-Serotonin-Stoffwechsel



Proentzündliche Zytokine steigern die Aktivität des Enzyms
IDO (Indolamin-2,3-Dioxygenase)



Eine erhöhte IDO-Aktivität steigert die Kynurenin-Bildung auf Kosten der Serotonin-Synthese



Eine erhöhte IDO-Aktivität fördert Depression durch:

1. Tryptophan-Verknappung
2. Kynurenin-Überschuss

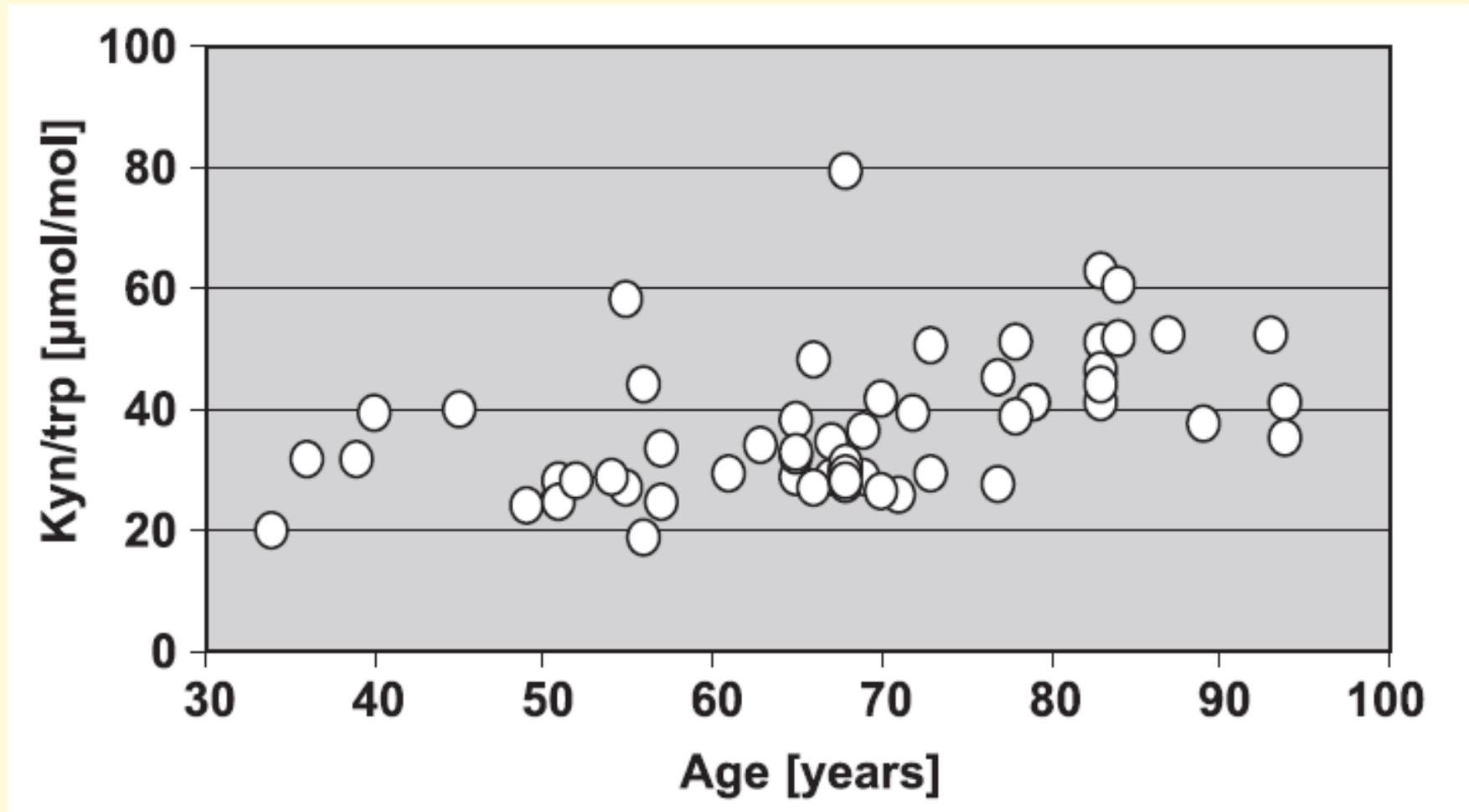
Ärztlicher Befundbericht

Patient [REDACTED]		Tagebuch-Nr. [REDACTED]	Geburtsdatum [REDACTED]	Institut für Medizinische Diagnostik Nicolaistrasse 22, 12247 Berlin (Steglitz) Tel. 77001-220	
Eingang	23.11.12	Ausgang	30.11.12		

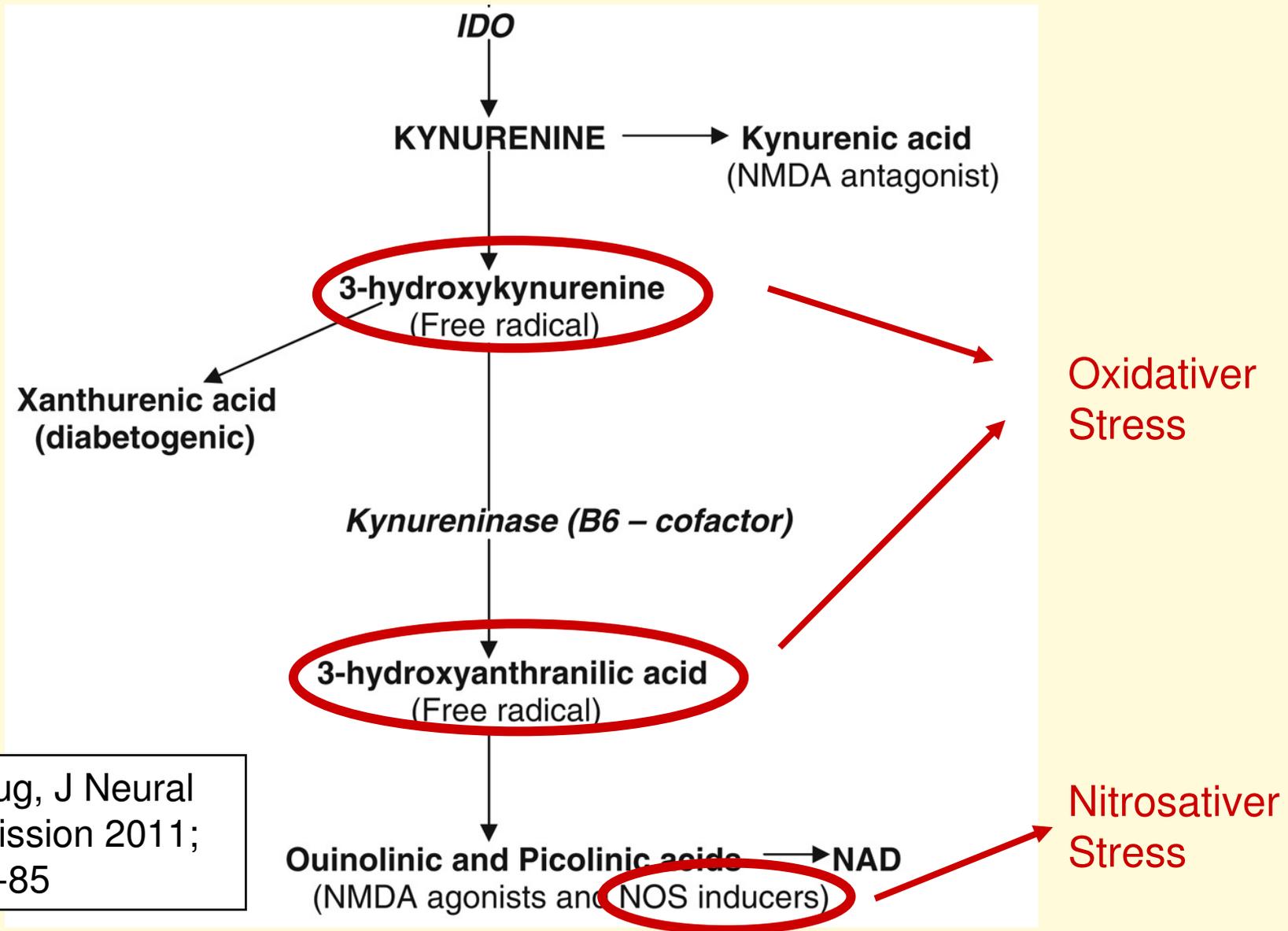
Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Serotonin i.S.	121.8	µg/l	80 - 400
Tryptophan i.S./EDTA-Pl.	0.52	mg/dl	0.93 - 1.70
IDO-Aktivität			
Tryptophan (basal)	4.98	µg/ml	
Tryptophan (nach Aktivierung)	1.36	µg/ml	
Ratio basal / aktiviert	3.7		1.3 - 3.0

Zusammen mit steigenden Entzündungswerten steigt auch die
IDO-Aktivität mit zunehmendem Alter an

IDO-Aktivität: hier gemessen als Ratio Kynurenin/Tryptophan (Kyn/Trp)

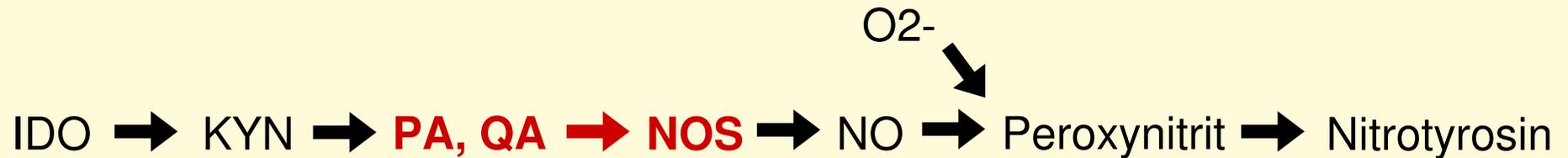


Produkte des Tryptophan-Abbaus (=Kynurenine) steigern ihrerseits den oxidativen und nitrosativen Stress!



Oxenkrug, J Neural Transmission 2011; 118: 75-85

Die Kynurenine Picolinsäure (PA) und Quinolinsäure (QA) steigern die Expression der NO-Synthase (NOS)



THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY

Vol. 269, No. 11, Issue of March 18, pp. 8128-8133, 1994
Printed in U.S.A.

Regulation of Nitric-oxide Synthase mRNA Expression by Interferon- γ and Picolinic Acid*

(Received for publication, July 13, 1993, and in revised form, November 29, 1993)

Giovanni Melillo^{‡§}, George W. Cox[‡], Arya Biragyn[¶], Lynn A. Sheffler[‡], and Luigi Varesio[‡]

Hohe IDO-Aktivität fördert oxidativen und nitrosativen Stress

durch gesteigerte Kynurenin-Produktion:

3-OH-Kynurenin, 3-OH-Anthranilsäure -> oxidativer Stress

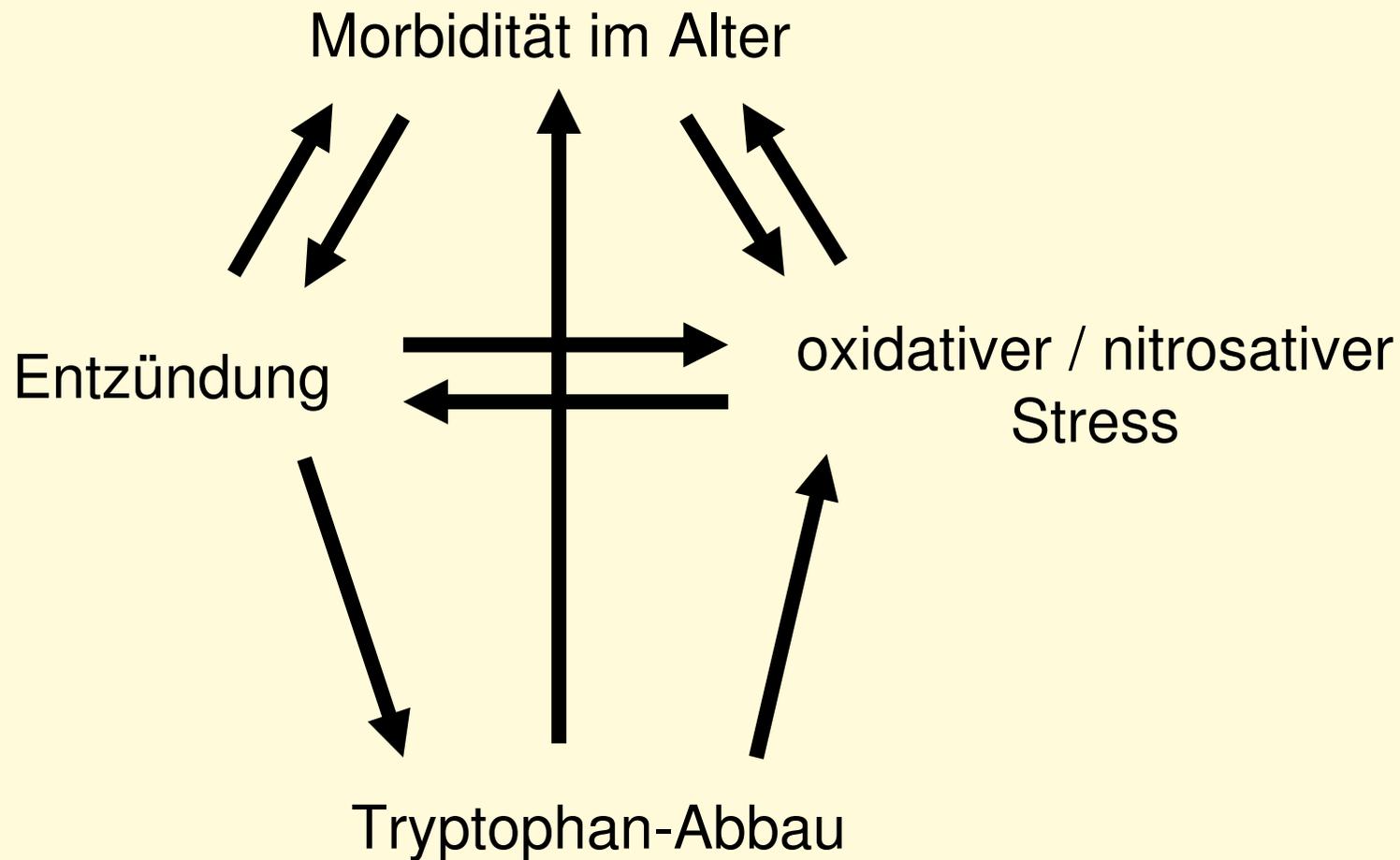
Picolinsäure, Quinolinsäure -> nitrosativer Stress

Ärztlicher Befundbericht

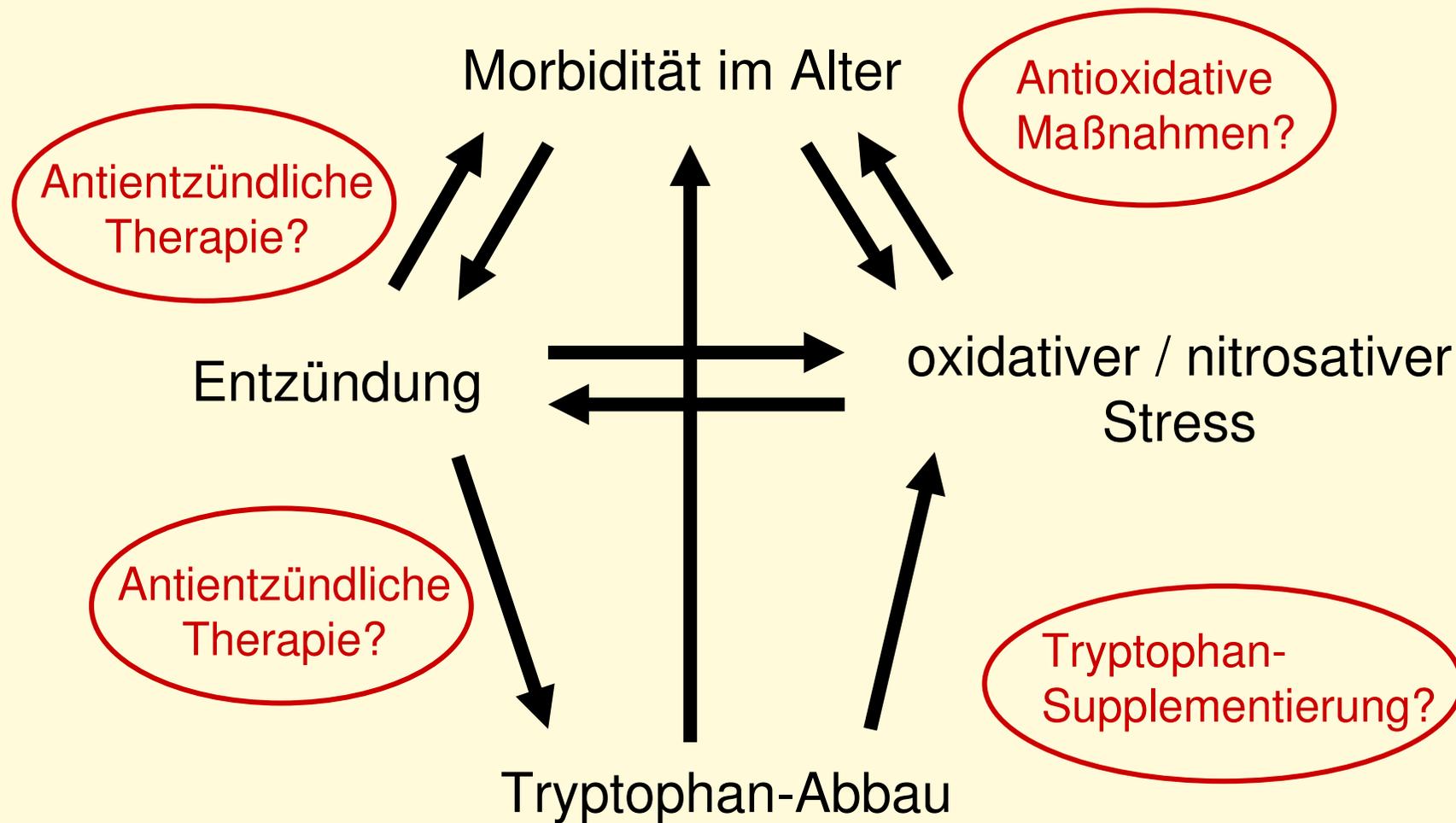
Patient		Tagebuch-Nr.	Geburtsdatum	Institut für Medizinische Diagnostik Nicolaistrasse 22, 12247 Berlin (Steglitz) Tel. 77001-220	
[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]		
Eingang	19.09.12	Ausgang	25.09.12	Material:	

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
IDO-Aktivität			
Tryptophan (basal)	3.94	µg/ml	
Tryptophan (nach Aktivierung)	1.12	µg/ml	
Ratio basal / aktiviert	3.5		1.3 - 3.0
MDA-LDL i.S. (EIA)	154	U/l	< 60
Nitrotyrosin i. EDTA-Pl.°	759	nmol/l	< 630

Morbidität im Alter wird durch einen Teufelskreis aus Entzündung, oxidativem/nitrosativem Stress und Störungen des Tryptophan-Stoffwechsels gefördert



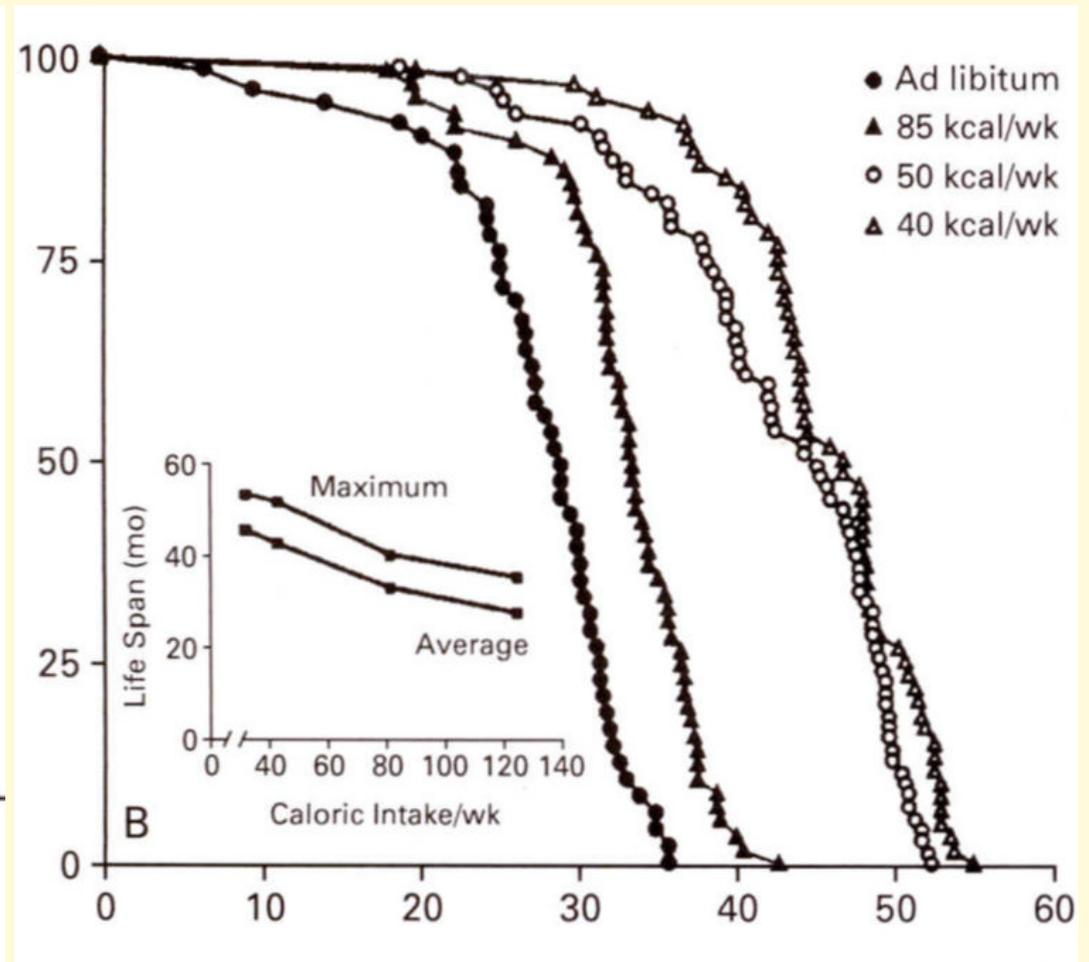
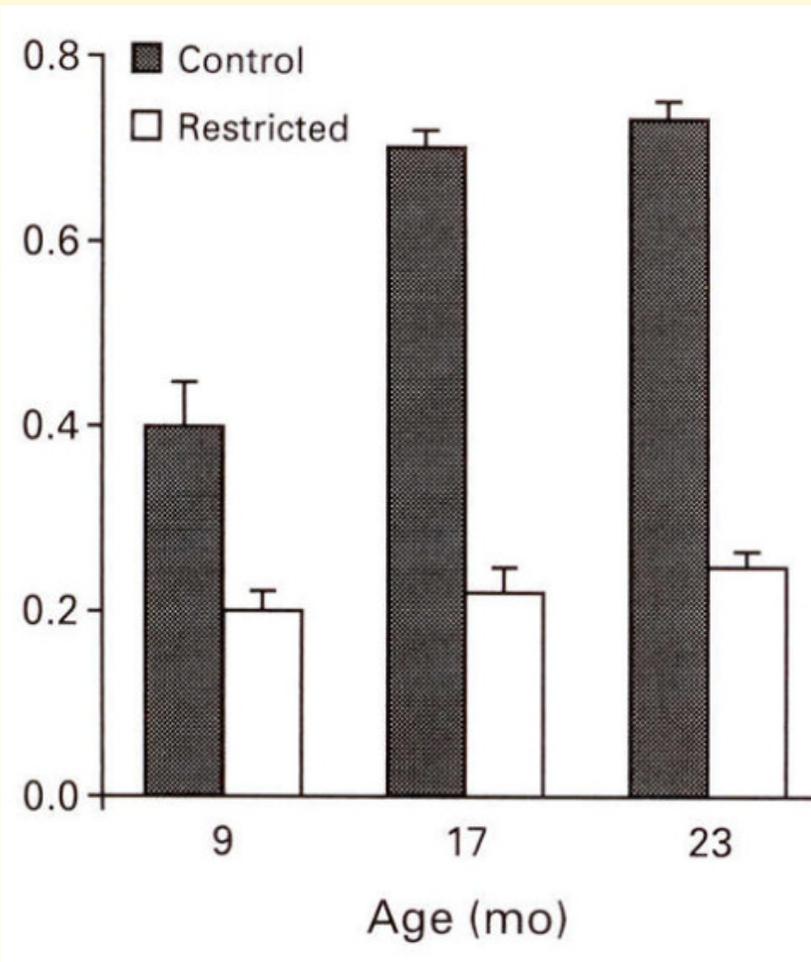
Gibt es Möglichkeiten zur therapeutischen Intervention?
– bislang vor allem Daten aus der Grundlagenforschung



Kalorienreduktion reduziert oxidativen Stress und verlängert die Lebenspanne der Maus

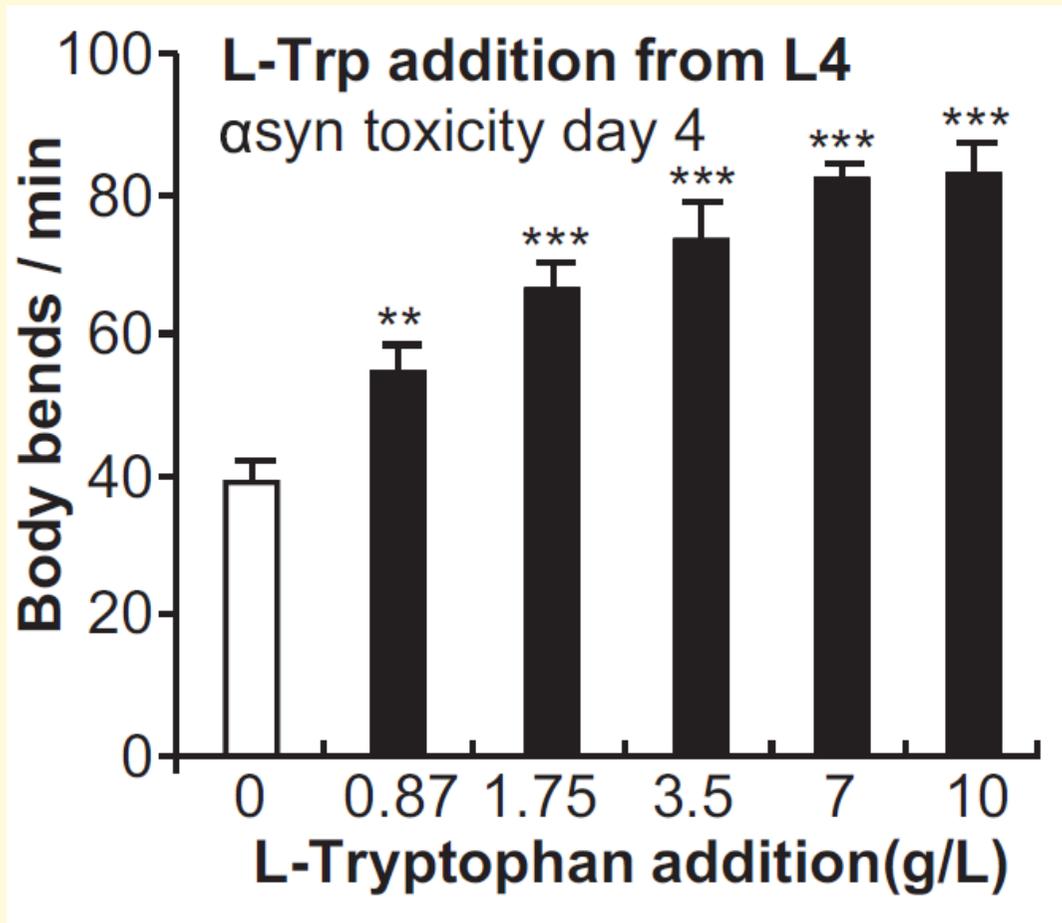
$\cdot\text{O}_2$ -Produktion / Lebensalter:

% Überleben / Lebensalter:



Weindruch und Sohal, New England Journal of Medicine 1997; 337: 986-334

Im Fadenwurm *C. elegans* beeinflusst der Tryptophan-Abbau Neurodegeneration und Lebensspanne



-> Futter + alpha-Synuclein löst Neurodegeneration aus

-> Anreicherung mit steigenden Tryptophan-Konzentrationen schützt vor Neurodegeneration

Nächste online-Fortbildungen am

19. März 2013, 19:00 Uhr

**Bienen- und Wespengiftallergie:
Ist es wirklich eine Doppelsensibilisierung?**

PD. Dr. J. Huss-Marp

20. März 2013, 15:00 Uhr

**Tote Zähne –
eine immunologische Belastung für das Immunsystem?**

Dr. med. Volker von Baehr