

Der Alterungsprozess des Immunsystems und dessen Einfluss auf den Organismus

5. April 2017

Dr. med. Volker von Baehr

Institut für Medizinische Diagnostik Berlin
www.imd-berlin.de

Immunoseneszenz (= Immunalterung)

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
- schwierig zu interpretierenden „Normwerten“ im Alter

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

Was kennzeichnet das vorgealterte Immunsystem?

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, Zilienaktivität nimmt ab, abnehmender Hustenreflex
- Anazidität des Magens, weniger Erregerabtötung im Magen
- erhöhte Darmpermeabilität (Anstieg von Zonulin i.S.)
⇒ verstärkte LPS-Translokation aus dem Darm
⇒ mehr unspezifische Immunaktivierung der Darmlymphozyten
- verminderte Diurese
⇒ mehr Blaseninfektionen ?

Granulozyten

Neutrophile – Anzahl \uparrow 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 \downarrow)

Beides führt zu häufigeren Granulozytopenien bei Infektionen

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

Eosinophile – Anzahl \uparrow , Degranulationsfähigkeit \downarrow ,
Produktion von ROS \downarrow

\Rightarrow meist reduzierte Atopie-Symptome (trotz TH2-Übergewicht)

Natürliche Killerzellen

Anzahl \uparrow , Fähigkeit zur Zytotoxizität \downarrow trotz unverändertem Perforingehalt der NK-Zellen

NK-Zell-Zytotoxizitätstest i.Hep.-B.

NK-Zell-Lyserate IL2-stimuliert 22.9 % Lyse

Interpretation

Reduzierte Funktion der Natürlichen Killerzellen!

- Aktivierbarkeit (CD25 und CD71-Expression) \downarrow
- Freisetzung von IFN- γ \downarrow
- Proliferationsfähigkeit \downarrow

Der 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*“
- Phagozytose 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 der Parameter des spezifischen Immunsystems im Alter

- T-Lymphozyten
- B-Lymphozyten → Antikörperbildung

Unspezifisches Immunsystem

(angeboren)

Immunzellen

Monozyten → Makrophagen/
APC's

Granulozyten

- Neutrophile (PMN)
- Eosinophile
- Basophile

Mastzellen

Natürliche Killerzellen

Humorale Bestandteile

Defensine

Opsonine

Komplementsystem

Spezifisches Immunsystem

(erworben, lernfähig)

T-Lymphozyten

→ Zelluläre Immunität

CD4-Lymphozyten
(Helferzellen)

— TH1-Helferzellen

— TH2-Helferzellen

— CD25+/CD127-T_{reg}-Zellen

— TH17-Helferzellen

CD8-Lymphozyten

— CD8+CD28+ zytotoxische
T-Zellen (CTL)

— CD8+CD28-
suppressorische T-Zellen

B-Lymphozyten

Antikörper

→ Humorale Immunität

Quantitatives Immunprofil (EDTA-Blut)

Eingang	01.02.2016	Ausgang	03.02.2016	Versicherung	Einsender	Kennz. OI/III/III
Patient	Geburtsdatum		Tagesnummer	IMD Berlin-Potsdam MVZ GbR Nicolaistraße 22, 12247 Berlin (Steglitz) Telefon: +49 30 77001-220, Fax: +49 30 77001-236		
			0123456789			

		Normwerte		Normwerte
Leukozyten	9600 / μ l	3900 - 10200		
Lymphozyten	1344 / μ l	1100 - 4500	14 %	20 - 44
Monozyten	288 / μ l	100 - 900	3 %	2 - 9,5
Granulozyten	7968 / μ l	1500 - 7700	83 %	42 - 77
Immunkompetenz				
T-Zellen	780 / μ l	920 - 2580	58 %	61 - 84
B-Zellen	175 / μ l	120 - 630	13 %	7 - 21
NK-Zellen	323 / μ l	210 - 740	24 %	10 - 30
CD4+ T-Helferzellen	546 / μ l	550 - 1460	41 %	32 - 60
CD8+ T-Zellen	171 / μ l	280 - 930	13 %	23 - 40
naive T-Zellen (CD45RA+)	218 / μ l	300 - 1200	28 %	30 - 63
Thymusreserve (CD31+)			45 %	> 49
Immunaktivierung				
CD4/CD8-Ratio	3,18	1 - 3		
aktivierte T-Zellen (HLA-DR+)	188 / μ l	<230	14 %	< 11
präaktivierte T-Zellen (CD25+)	309 / μ l	<230	23 %	< 18
memory T-Zellen (CD45RA-)	561 / μ l	300 - 1300	72 %	37 - 70
CD8+/CD28+ (zytotoxisch)	70 / μ l	238 - 448	41 %	49 - 73
aktivierte NK-Zellen	9 / μ l	<40	2,7 %	< 17
CD4+/CD8+ T-Zellen			3 %	< 5
Immuntoleranz				
Treg (CD4+/CD25+/CD127low)	40 / μ l	35 - 120	7,3 %	4 - 10
Anteil CD39+ Treg			51 %	< 54
CD8+/CD28- (regulatorisch)	101 / μ l	100 - 370	59 %	26 - 51
CD8/CD28-Ratio	0,69	1 - 2,8		

Leicht erhöhte Granulozyten.

Immunkompetenz: moderat reduziert - verminderte CD4- und CD8-Zellen

Thymusreserve: mäßig vermindert - dies könnte für die T-Lymphozytopenie mit verantwortlich sein

Immunaktivierung: signifikante Hinweise - erhöhte aktivierte (HLA-DR+), präaktivierte (CD25+) und memory (CD45RA-) T-Zellen (die verminderten Zellen könnten durch eine Immunaktivierung bedingt sein)

Immuntoleranz: tendentiell erhöht - regulatorische (CD8+/CD28-) T-Zellen erhöht, was Hinweis für eine funktionelle Immunsuppression sein kann; Treg-Zellen (CD4+/CD25+/CD127-) im Normbereich

Das T-Zelluläre Immunsystem im Alter

Quantitative Veränderungen

Thymus als Quelle naiver T-Lymphozyten verliert Substanz und Funktion

Thymusinvolution ↑ durch:

Sexualhormone (Testosteron > Östrogen)

Oxidativer Stress (ROS) durch Katalase-Defizienz der Thymozyten

Griffith AV Cell Rep 2015, Griffith AV Aging Cell 2012

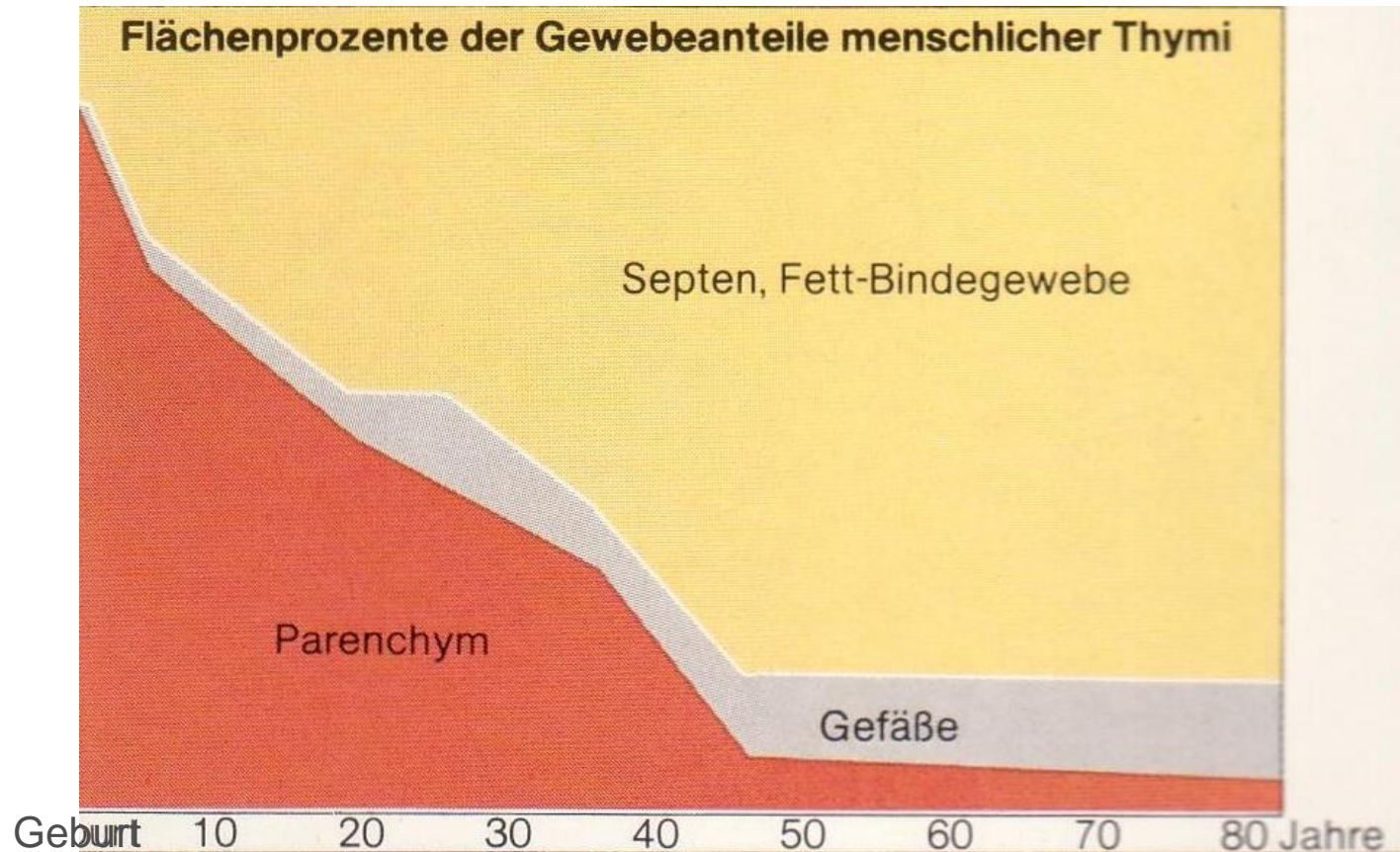
Im Alter prozentual und absolut Abfall der T-Lymphozytenzahl

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

ABER

Der Thymus zeigt zeitlebens Restaktivität (Thymusreserve)

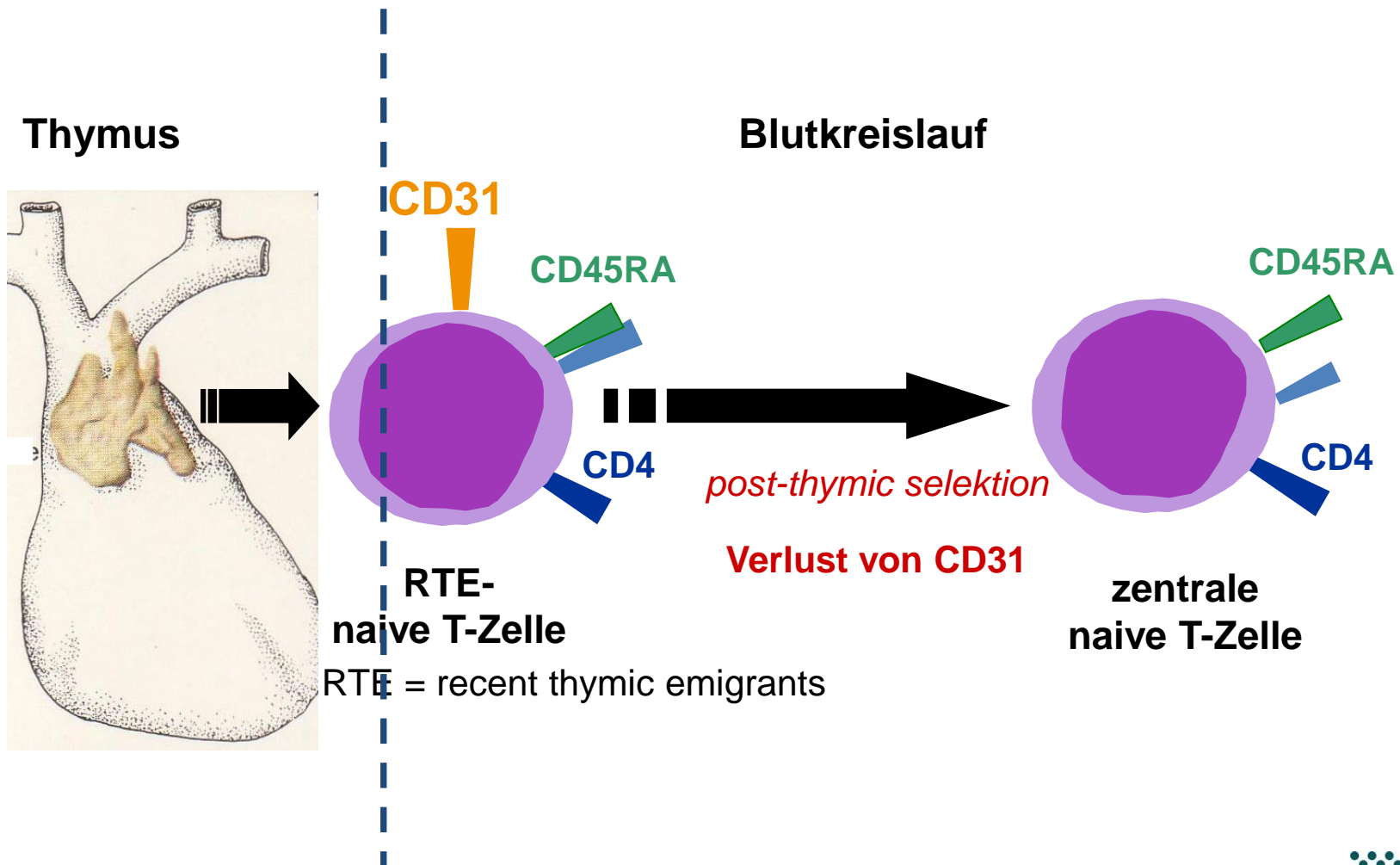
Das anatomische Ausmaß der Thymusinvolution ist kein Gradmesser für die Thymusreserve



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



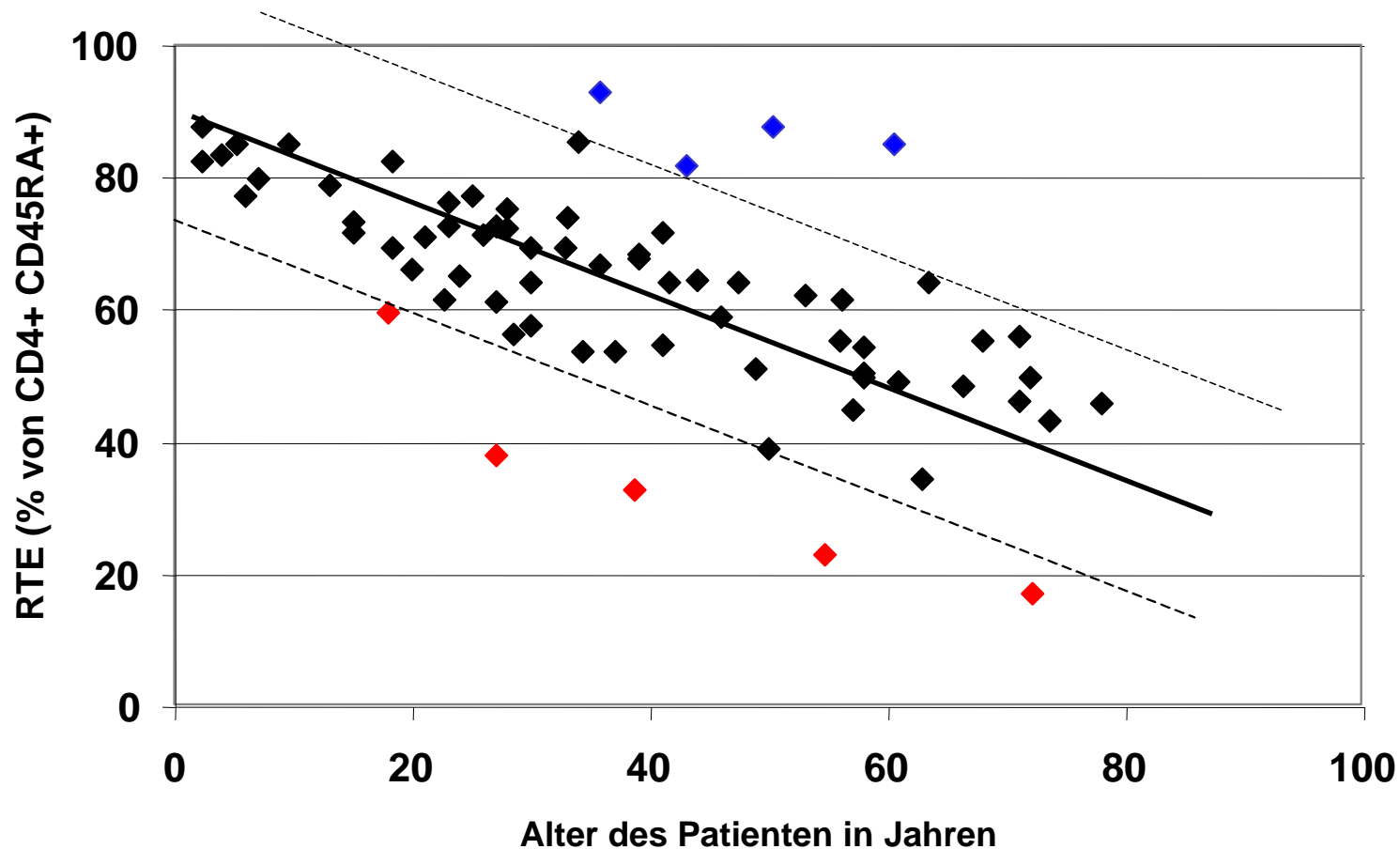
Über die Zahl der CD31+/CD4+/CD45RA+ T-Zellen im Blut läßt sich die Thymusrestfunktion quantifizieren

		Normwerte		Normwerte
Leukozyten	9600 / μ l	3900 - 10200		
Lymphozyten	1344 / μ l	1100 - 4500	14 %	20 - 44
Monozyten	288 / μ l	100 - 900	3 %	2 - 9,5
Granulozyten	7968 / μ l	1500 - 7700	83 %	42 - 77
Immunkompetenz				
T-Zellen	780 / μ l	920 - 2580	58 %	61 - 84
B-Zellen	175 / μ l	120 - 630	13 %	7 - 21
NK-Zellen	323 / μ l	210 - 740	24 %	10 - 30
CD4+ T-Helferzellen	546 / μ l	550 - 1460	41 %	32 - 60
CD8+ T-Zellen	171 / μ l	280 - 930	13 %	23 - 40
naive T-Zellen (CD45RA+)	218 / μ l	300 - 1200	28 %	30 - 63
Thymusreserve (CD31+)			45 %	> 49
Immunkompetenz				
CD4/CD8-Ratio	3,18	1 - 3		
aktivierte T-Zellen (HLA-DR+)	188 / μ l	<230	14 %	< 11
präaktivierte T-Zellen (CD25+)	309 / μ l	<230	23 %	< 18
memory T-Zellen (CD45RA-)	561 / μ l	300 - 1300	72 %	37 - 70
CD8+/CD28+ (zytotoxisch)	70 / μ l	238 - 448	41 %	49 - 73
aktivierte NK-Zellen	9 / μ l	<40	2,7 %	< 17
CD4+/CD8+ T-Zellen			3 %	< 5
Immuntoleranz				
Treg (CD4+/CD25++/CD127low)	40 / μ l	35 - 120	7,3 %	4 - 10
Anteil CD39+ Treg			51 %	< 54
CD8+/CD28- (regulatorisch)	101 / μ l	100 - 370	59 %	26 - 51
CD8/CD28-Ratio	0,69	1 - 2,8		

Normwert ist altersabhängig

Die Thymusreserve nimmt im Laufe des Lebens Individuell unterschiedlich schnell ab

Eigene Untersuchungen an 72 gesunden Probanden



Das T-Zell-System im Alter

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

⇒ Schlechtere Immunantwort vor allem auf „neue“ Antigene

CD45RA- (negative) T-Zellen sind Gedächtniszellen (*memory-Zellen*), d.h. T-Lymphozyten die bereits Kontakt mit ihrem spezifischen Antigen hatten

Das „priming“ ist erfolgt.

CD45RA+ sind naive T-Lymphozyten die bisher keinen Antigenkontakt hatten

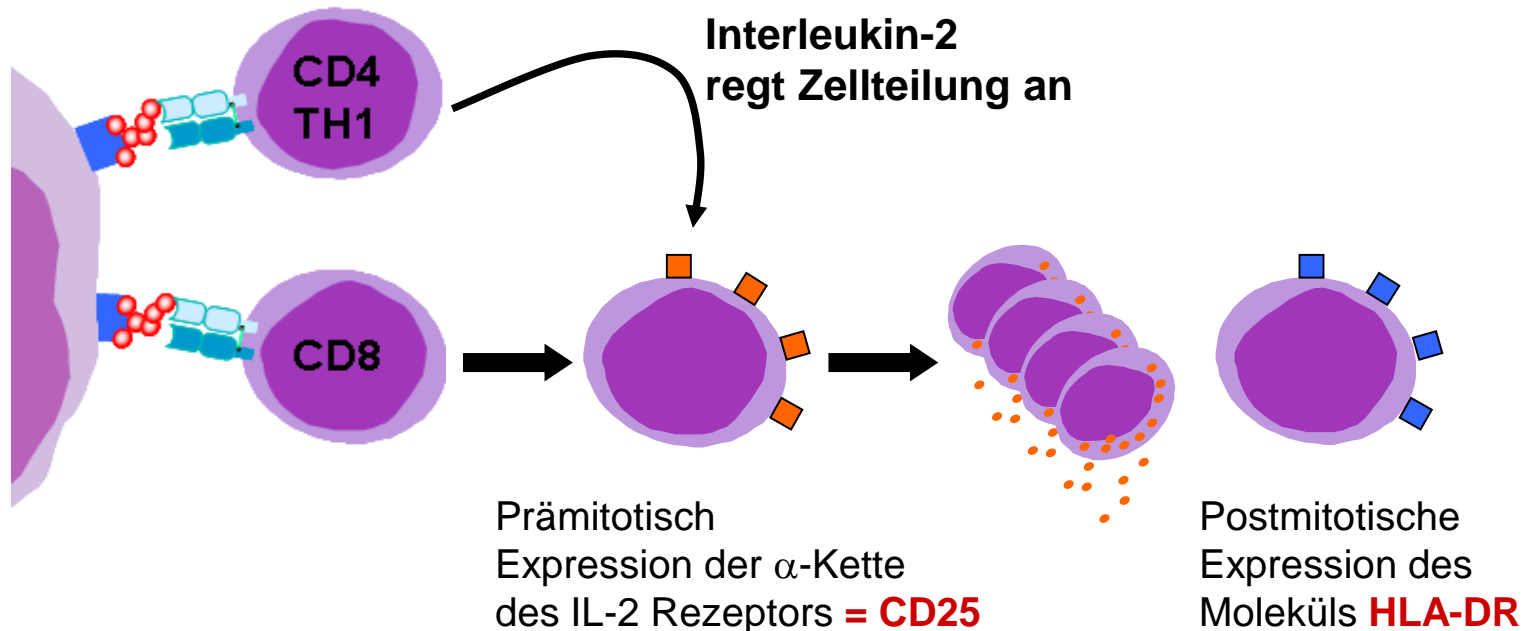
memory T-Zellen ↑, naive T-Zellen ↓

		Normwerte		Normwerte
Leukozyten	9600 / μ l	3900 - 10200		
Lymphozyten	1344 / μ l	1100 - 4500	14 %	20 - 44
Monozyten	288 / μ l	100 - 900	3 %	2 - 9,5
Granulozyten	7968 / μ l	1500 - 7700	83 %	42 - 77
Immunkompetenz				
T-Zellen	780 / μ l	920 - 2580	58 %	61 - 84
B-Zellen	175 / μ l	120 - 630	13 %	7 - 21
NK-Zellen	323 / μ l	210 - 740	24 %	10 - 30
CD4+ T-Helferzellen	546 / μ l	550 - 1460	41 %	32 - 60
CD8+ T-Zellen	171 / μ l	280 - 930	13 %	23 - 40
naive T-Zellen (CD45RA+)	218 / μ l	300 - 1200	28 %	30 - 63
Thymusreserve (CD31+)			15 %	> 19
Immunaktivierung				
CD4/CD8-Ratio	3,18	1 - 3		
aktivierte T-Zellen (HLA-DR+)	188 / μ l	<230	14 %	< 11
präaktivierte T-Zellen (CD25+)	309 / μ l	<230	23 %	< 19
memory T-Zellen (CD45RA-)	561 / μ l	300 - 1300	72 %	37 - 70
CD8+/CD28+ (zytotoxisch)	70 / μ l	238 - 448	41 %	49 - 73
aktivierte NK-Zellen	9 / μ l	<40	2,7 %	< 17
CD4+/CD8+ T-Zellen			3 %	< 5
Immuntoleranz				
Treg (CD4+/CD25++/CD127low)	40 / μ l	35 - 120	7,3 %	4 - 10
Anteil CD39+ Treg			51 %	< 54
CD8+/CD28- (regulatorisch)	101 / μ l	100 - 370	59 %	26 - 51
CD8/CD28-Ratio	0,69	1 - 2,8		

Das T-Zell-System im Alter

Anzahl präaktivierter und aktivierter T-Zellen ist im Alter leicht erhöht

⇒ Folge Chronische Immunaktivierung - „*inflammaging*“



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

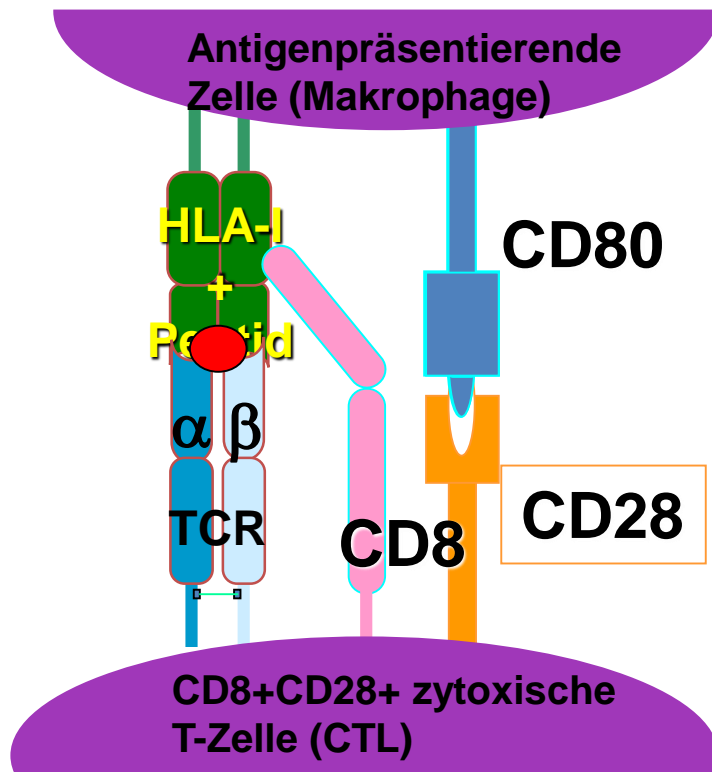
T-Zellaktivierung steigt leicht an

		Normwerte		Normwerte
Leukozyten	9600 / μ l	3900 - 10200		
Lymphozyten	1344 / μ l	1100 - 4500	14 %	20 - 44
Monozyten	288 / μ l	100 - 900	3 %	2 - 9,5
Granulozyten	7968 / μ l	1500 - 7700	83 %	42 - 77
Immunkompetenz				
T-Zellen	780 / μ l	920 - 2580	58 %	61 - 84
B-Zellen	175 / μ l	120 - 630	13 %	7 - 21
NK-Zellen	323 / μ l	210 - 740	24 %	10 - 30
CD4+ T-Helferzellen	546 / μ l	550 - 1460	41 %	32 - 60
CD8+ T-Zellen	171 / μ l	280 - 930	13 %	23 - 40
naive T-Zellen (CD45RA+)	218 / μ l	300 - 1200	28 %	30 - 63
Thymusreserve (CD31+)			45 %	> 49
Immunaktivierung				
CD4/CD8 Ratio	2,18	1 - 3		
aktivierte T-Zellen (HLA-DR+)	188 / μ l	<230	14 %	< 11
präaktivierte T-Zellen (CD25+)	309 / μ l	<230	23 %	< 18
memory T-Zellen (CD45RA-)	561 / μ l	500 - 1500	72 %	37 - 70
CD8+/CD28+ (zytotoxisch)	70 / μ l	238 - 448	41 %	49 - 73
aktivierte NK-Zellen	9 / μ l	<40	2,7 %	< 17
CD4+/CD8+ T-Zellen			3 %	< 5
Immuntoleranz				
Treg (CD4+/CD25++/CD127low)	40 / μ l	35 - 120	7,3 %	4 - 10
Anteil CD39+ Treg			51 %	< 54
CD8+/CD28- (regulatorisch)	101 / μ l	100 - 370	59 %	26 - 51
CD8/CD28-Ratio	0,69	1 - 2,8		

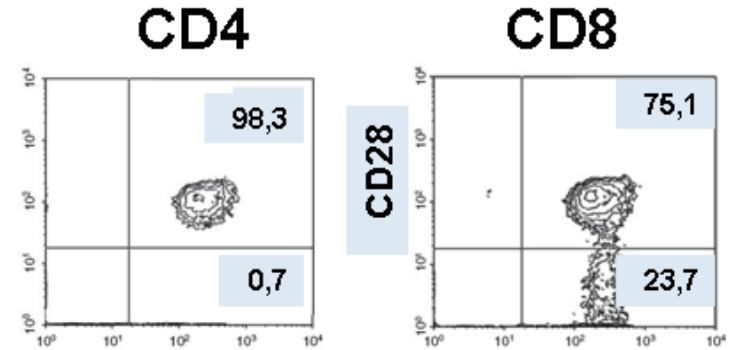
Funktionelle Defizite der T-Zellen sind noch gravierender !

- **T-Zellproliferation** ↓
(Lymphozytentransformationstest auf Antigene ↓)
- **IFN- γ -Produktion nach Mitogenstimulation** ↓
(TH1-Schwäche, Folge = TH2-Dominanz)
- **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+ Zellen zu CD28-/CD8+ Zellen fällt ab**
CD28 ist als kostimulierenden Molekül notwendig für die Aktivierung zytotoxischer Effektorreaktionen der T-Zelle !

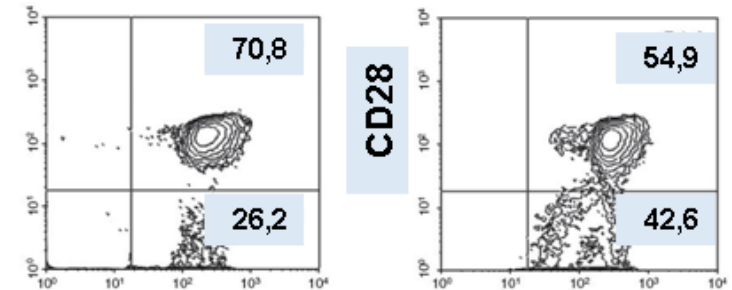
Der Anteil an CD28-positive CD8-Zellen (die zur Effektorreaktion aktiviert werden können) fällt ab



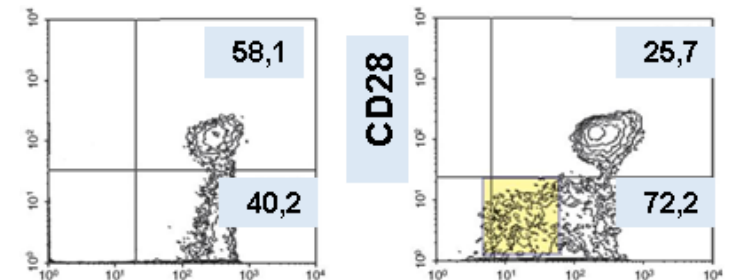
22 J.



55 J.



77 J.



CD8+/CD28-Ratio fällt unter 1,0

		Normwerte		Normwerte
Leukozyten	9600 / μ l	3900 - 10200		
Lymphozyten	1344 / μ l	1100 - 4500	14 %	20 - 44
Monozyten	288 / μ l	100 - 900	3 %	2 - 9,5
Granulozyten	7968 / μ l	1500 - 7700	83 %	42 - 77
Immunkompetenz				
T-Zellen	780 / μ l	920 - 2580	58 %	61 - 84
B-Zellen	175 / μ l	120 - 630	13 %	7 - 21
NK-Zellen	323 / μ l	210 - 740	24 %	10 - 30
CD4+ T-Helferzellen	546 / μ l	550 - 1460	41 %	32 - 60
CD8+ T-Zellen	171 / μ l	280 - 930	13 %	23 - 40
naive T-Zellen (CD45RA+)	218 / μ l	300 - 1200	28 %	30 - 63
Thymusreserve (CD31+)			45 %	> 49
Immunaktivierung				
CD4/CD8-Ratio	3,18	1 - 3		
aktivierte T-Zellen (HLA-DR+)	188 / μ l	<230	14 %	< 11
präaktivierte T-Zellen (CD25+)	309 / μ l	<230	23 %	< 18
memory T-Zellen (CD45RA-)	561 / μ l	300 - 1300	72 %	37 - 70
CD8+/CD28+ (zytotoxisch)	70 / μ l	238 - 448	41 %	49 - 73
aktivierte NK-Zellen	9 / μ l	<40	2,7 %	< 17
CD4+/CD8+ T-Zellen			3 %	< 5
Immuntoleranz				
Treg (CD4+/CD25++/CD127low)	40 / μ l	35 - 120	7,3 %	4 - 10
Anteil CD39+ Treg			51 %	< 54
CD8+/CD28- (regulatorisch)	101 / μ l	100 - 370	59 %	26 - 51
CD8/CD28-Ratio	0,69	1 - 2,8		

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

das bedeutet Zunahme der „Immunbremse“

- ⇒ Hemmung der TH1-Immunantwort, Stärkung TH2
- ⇒ mehr Infektionen (z.B. Reaktivierungen latenter Viren wie CMV, VZV)

Paradox !

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

Lösung:

1. die natürlichen T_{reg} (aus dem Thymus) nehmen ab, nur die induzierten T_{reg} nehmen zu
2. Der Treg-Anstieg ist die Folge der Autoimmunprozesse

Veränderung der humoralen Antikörper-vermittelten Immunität

Antikörperbildung nimmt im Alter ab

⇒ Verschlechterte Impfantwort (Impftiter ↓↓)

Anzahl der B-Lymphozyten im Blut ↓ , Folge der Störung der reduzierten Neubildung 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 Antikörper-Spezifität produzieren

⇒ Erhöhte Inzidenz von monoklonalen Gammopathien unklarer Signifikanz (MGUS) - bei über 70-Jährigen 15-20 %

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

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

IgG2 und IgG4 werden TH2-abhängig gebildet

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

- **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 Immuntoleranz trotz Anstieg der Treg-Zellen
- **seine Altersgenossen werden weniger**
⇒ verminderte CD4 und CD8-Zellen, verminderte Proliferation
- **wirkt unausgeglichen und leicht reizbar**
⇒ chronische Immunaktivierung (*inflammaging*), erhöhter Anteil aktivierter T-Zellen im Blut (HLADR+ und CD25+), mehr Autoimmunität, TH2-Dominanz

Immun- und Zytokinbalance im Alter

Zunahme der unspezifischen systemischen Entzündung

→ „*inflammaging*“

C. Franceschi Ann N Y Acad Sci 2000

1. Sekretion der meisten proentzündlichen Zytokine nimmt zu

- ⇒ CRP ↑ (für diese Fragestellung immer hsCRP bestimmen !)
- ⇒ TNF- α ↑, IL-1 ↑, IL-6 ↑
- ⇒ unspezifische T-Zellaktivierung (HLADR+/CD3+ ↑)

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

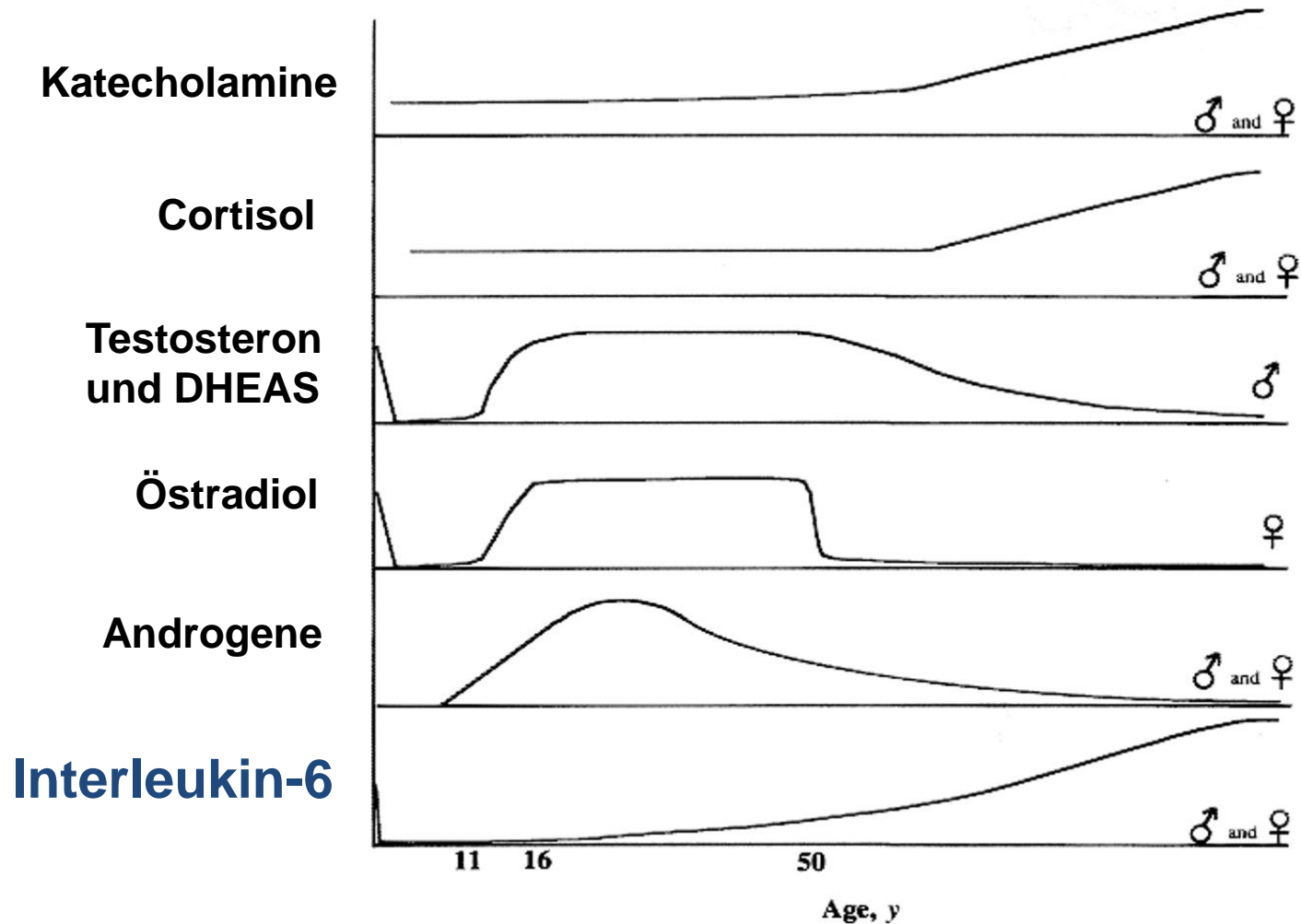
Hinweise auf proentzündliche Reaktion

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 Interleukin-6 im Alter



Immun- und Zytokinbalance im Alter

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

- ⇒ Immunpathologie im Normalalter am höchsten,
- ⇒ humorale Autoimmunphänomene nehmen im Alter zu.
- ⇒ Anstieg der IgG-Titer (v.a. IgG2 und IgG4) im Alter

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
TH1/TH2 - Balance			
Angegeben sind die Zytokinkonzentrationen nach 24 Stunden Stimulation mit ConA/SEB.			
Bitte beachten Sie die geänderten Referenzbereiche (Okt.2013)!			
IFN-g (TH1)	440	pg/ml	374 - 1660
IL-4 (TH2)	355	pg/ml	40 - 198
TH1/TH2 Ratio	1.24		3.5 - 11

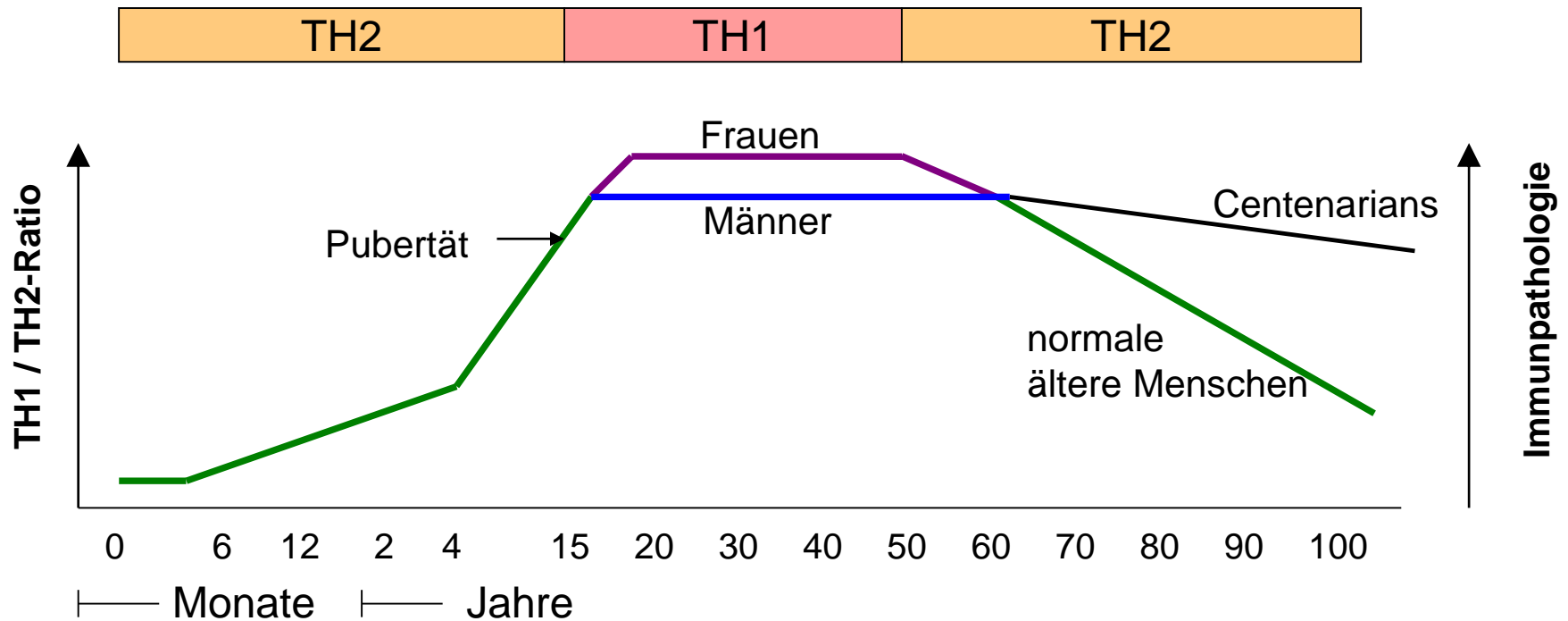
Die stimulierte Zytokinfreisetzung der T-Lymphozyten zeigt einen expandierten TH2-Zell-Anteil (erhöhtes IL-4).

Die TH1-Antwort (IFNg) ist unauffällig.

Dieses spricht für eine TH2 > TH1-Dysbalance, typisch für eine atopische Immundevidiation (DD: Parasitose, chronisch entzündliche Erkrankung).

Immun- und Zytokinbalance im Alter

TH1/TH2-Balance wird im Alter in Richtung TH-2 verschoben



Immun- und Zytokinbalance im Alter

3. Abfall von IFN- α und IFN γ

⇒ Gesteigerte Infektionsrate und Reaktivierungstendenz mit Herpesviren

- Varizella Zoster Virus ⇒ 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?, HHV6?
- Tuberkulose → durch *Mycobacterium tuberculosis*

Bildung von Auto-Antikörpern gegen div. Organe,
Auto-Ak oft ohne klinische Relevanz (ANA, MAK, RF)

Erkrankungen mit proentzündlicher Pathogenese

- Arthritis, Alzheimer, Arteriosklerose u.a.
- Osteoporose, Diabetes mellitus, Parodontitis

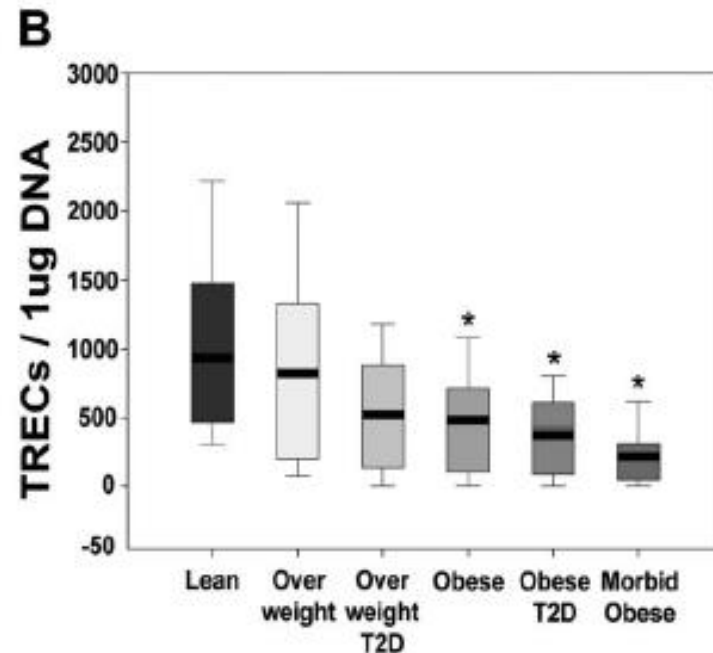
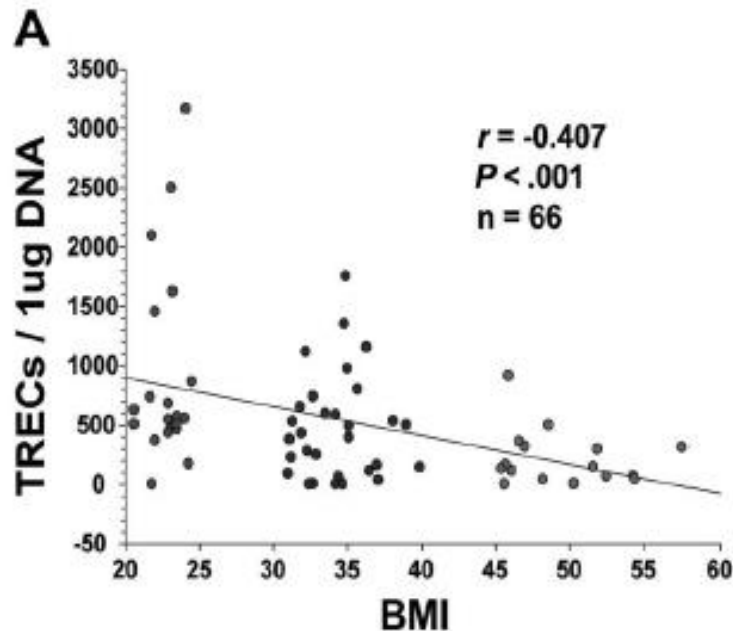
Häufiger Tumor-Erkrankungen

Therapeutische Optionen zur Beeinflussung der Thymusfunktion

1. Kalorienrestriktion verzögert Thymusinvolution

Yang H, J Immunol 2009

Der Thymus *output* fällt mit zunehmendem Übergewicht ab



TREC = T Cell Receptor Excision Circles - Methode zum Nachweis von recent thymic emigrants ähnlich der Bestimmung von CD31 Treg-Zellen

2. Sport / angepasste Bewegung

Turner JE, Biogerontology (2016) 17

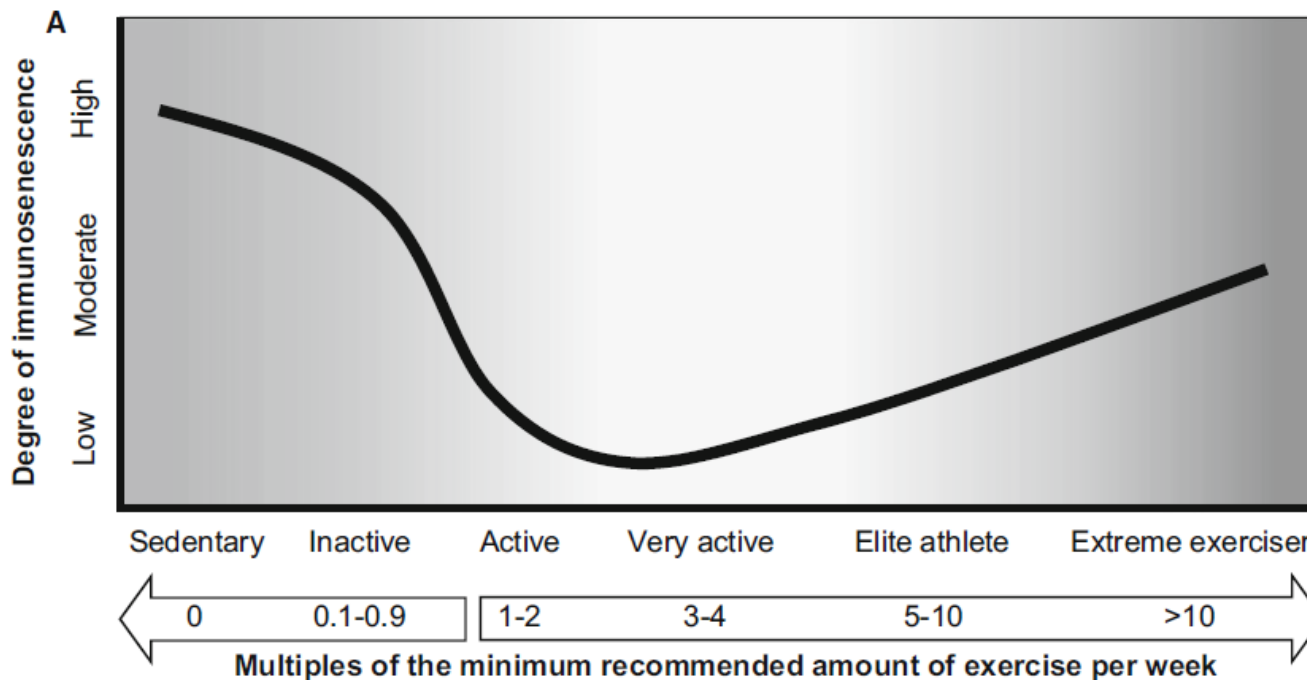
Biogerontology (2016) 17:581–602
DOI 10.1007/s10522-016-9642-z



REVIEW ARTICLE

Is immunosenescence influenced by our lifetime “dose” of exercise?

James E. Turner



3. Spurenelemente /Mineralstoffe

Mocchegiani E AGE, 2011

AGE (2013) 35:839–860

DOI 10.1007/s11357-011-9377-3

Zinc: dietary intake and impact of supplementation on immune function in elderly

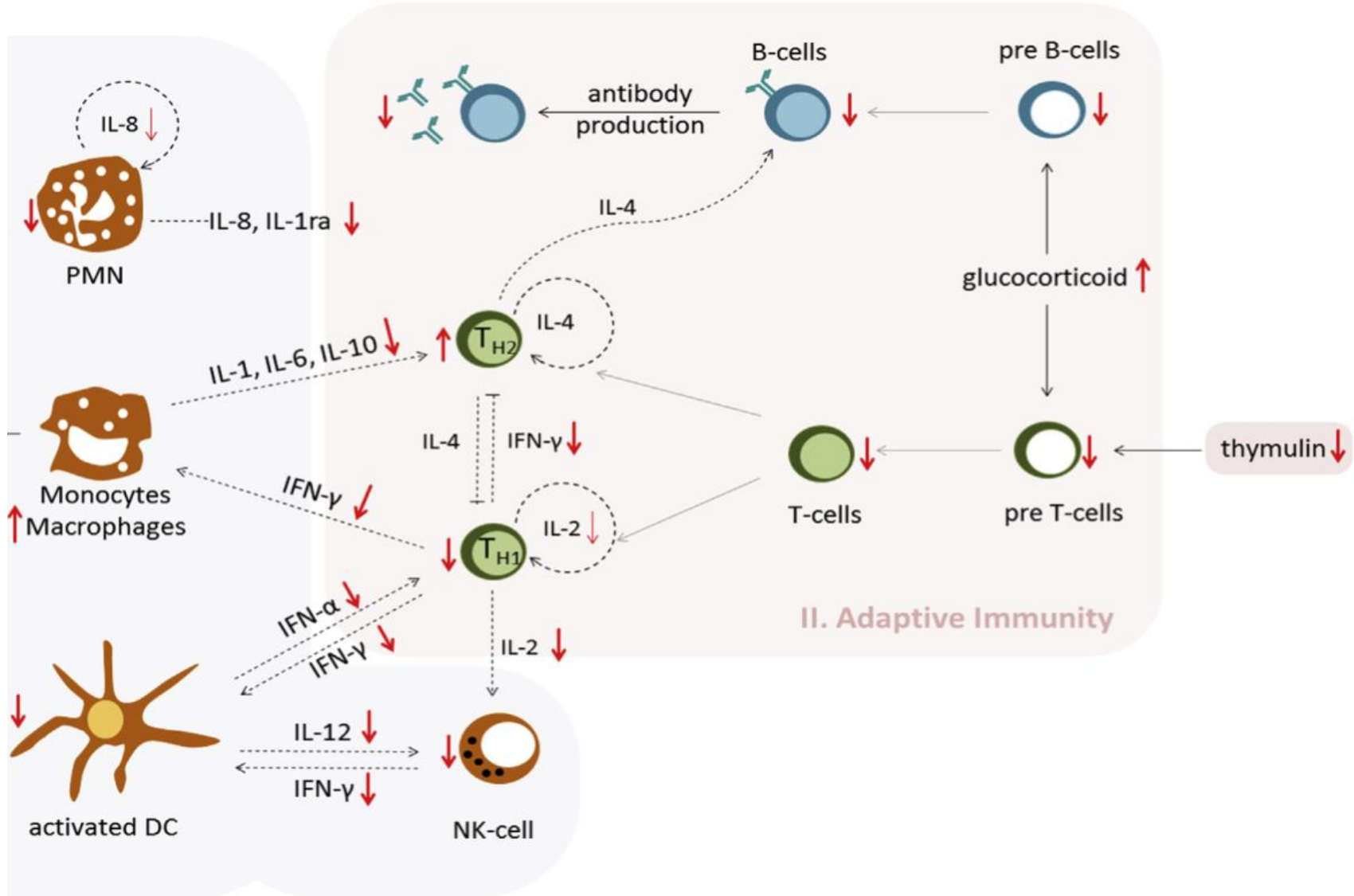
Eugenio Mocchegiani • Javier Romeo •

Marco Malavolta • Laura Costarelli •

Robertina Giacconi • Ligia-Esperanza Diaz •

Ascension Marcos

↕↑ Veränderung durch Zinkmangel



Patient		Tagebuch-Nr.	Geburtsdatum	Institut für Medizinische Diagnostik Nicolaistraße 22, 12247 Berlin (Steglitz) Tel.: 030 770 01-220 Fax: 030 770 01-236
Eingang 01.12.2015		Ausgang 03.12.2015		

Mineralstoffanalyse im Vollblut - großes Profil (ICP-MS)

Die Analyse erfolgte im lysierten Heparin-Vollblut zur Bestimmung der intra- und extrazellulären lokalisierten Spurenelementen.

Analyt	Ergebnis	Referenzbereich	Abweichung vom Median
Magnesium	31,5 mg/l	30 - 40	- 8 %
Selen	90,1 µg/l	85 - 147	- 16 %
Zink	4,9 mg/l	4,5 - 7,5	- 9 %
Calcium	58 mg/l	55 - 70	- 5 %
Kalium	1586 mg/l	1386 - 1950	0 %
Phosphor	463 mg/l	403 - 577	7 %
Chrom	0,25 µg/l	0,14 - 0,52	4 %
Kupfer	0,85 mg/l	0,70 - 1,39	4 %
Mangan	6,5 µg/l	8,3 - 15,0	- 42 %
Molybdän	0,5 µg/l	0,3 - 1,3	0 %

Wechselwirkungen mit toxischen Metallen:

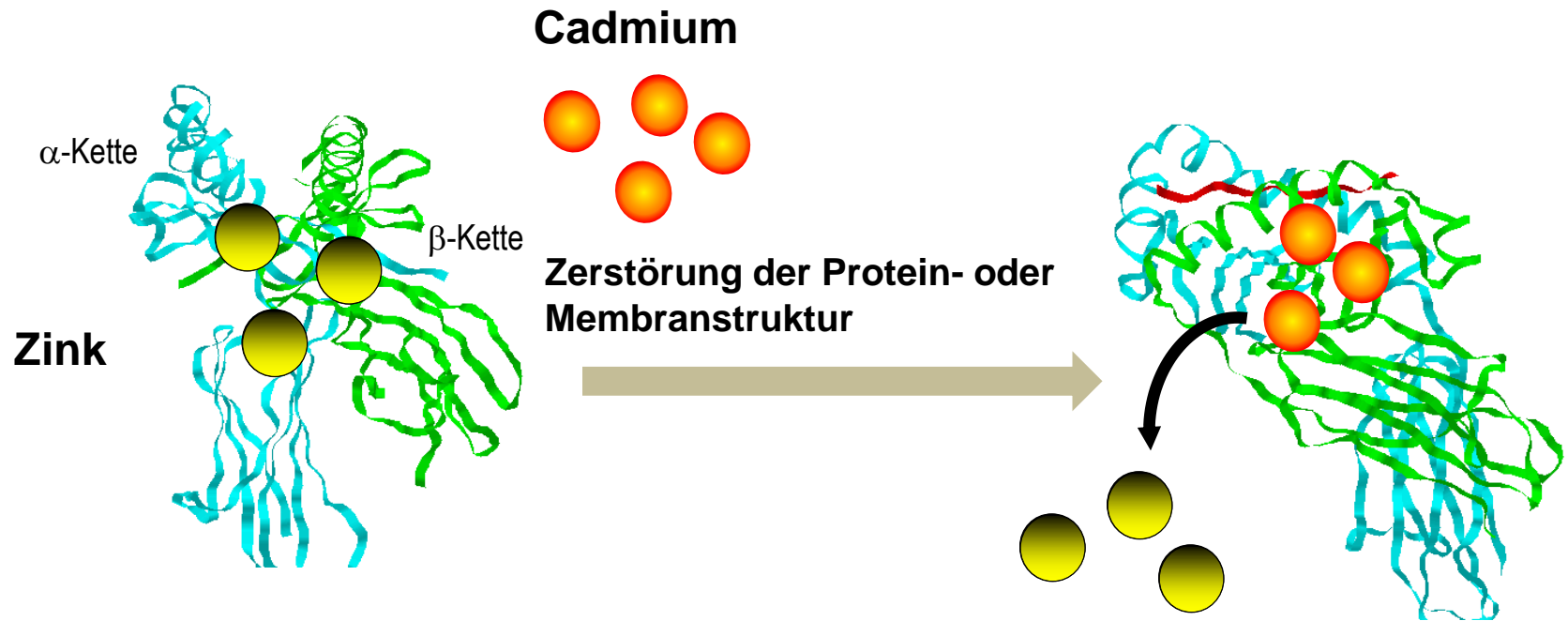
Blei	49,9 µg/l	< 28	
Cadmium	0,6 µg/l	< 0,6	
Nickel	4,8 µg/l	< 3,8	
Quecksilber	4,6 µg/l	< 1,0	

Bewertung:

Hinweis auf eine Unterversorgung mit Mangan. Die übrigen untersuchten Mineralstoffe liegen im Normbereich.

Mit Hinblick auf den leicht erhöhten Cadmiumwert sowie die mäßige erhöhten Werte von Blei, Nickel und Quecksilber beachten Sie bitte, dass Blei den Mineralstoff Calcium aus seinen Bindungen an Calciumkanälen und -rezeptoren verdrängen kann. Ein ähnlicher Mechanismus ist für Cadmium und Zink sowie Nickel und Magnesium bekannt. Quecksilber hemmt das Selen. Bei Belastung mit Blei, Cadmium, Nickel und Quecksilber sind daher Calcium-, Zink-, Nickel- und Selenpiegel im oberen Normbereich anzustreben.

Spurenelemente werden durch toxische Metalle aus Ihren Bindungsstellen verdrängt



Funktionell intaktes
Enzym mit Zink
als Ko-Faktor oder
Zentralatom

Ohne Zink →
Funktionsloses
destrukturiertes
Enzym

Therapeutische Optionen zur Beeinflussung der Thymusfunktion

4. Substitution von Thymus-stimulierenden Zytokinen aktuell nur im Rahmen von Studien

Table 1. Strategies to enhance thymic function and their progress into the clinic

Strategy	Regenerative targets	Stage of development	References
IL-7	BM HSPCs Thymocytes	In trials	(136, 138, 141, 193–197)
IL-12	Thymocytes	Predinalical	(198, 199)
IL-21	Thymocytes	Predinalical	(200)
IL-22	TECs	In trials	(19)
Flt3L	BM HSPCs Thymocytes	Predinalical	(201–205)
IGF-1	TECs	Predinalical	(158, 206)
GH/Ghrelin	Thymocytes	In trials	(207, 208)
KGF	TECs	In trials	(68, 69, 126–129)
SCF	Thymocytes	Predinalical	(209)
Sex steroid inhibition	TECs BM HSPCs Thymocytes	In trials	(6, 7, 36–38, 76, 164–166)

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
 - T-Lymphozytenfunktion
 - 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