

A close-up photograph of an elderly person's hands, showing wrinkled skin and short, thinning hair. The hands are clasped together, holding a smooth, light-colored wooden cane. The background is softly blurred, showing a light-colored shirt and a watch strap. A dotted line is visible at the top of the page.

.....

Bildung & Wissenschaft

Immunsystem im Alter

Dem Verfall gegensteuern Wenn wir älter werden, verändert sich unser Immunsystem. Dies führt dazu, dass Viren schlechter bekämpft werden und Impfungen weniger gut wirken. Studien bei Mäusen konnten zeigen: Gewisse altersbedingte Prozesse, die auch mit dem Übergewicht zusammenhängen, können umgekehrt werden. **Jürg Lendenmann**

Altern fängt grundsätzlich bei der Geburt an. «Man kann es in drei Phasen einteilen: Wachstumsphase, Erhaltungsphase und Zerfall», so **PD Dr. Alexander Eggel** vom Department for BioMedical Research der Universität Bern. «Im Alter nimmt die Vitalität des Immunsystems stark ab, was mit einer signifikanten Erhöhung der Anfälligkeit auf Infektionen und von altersbedingten Krankheiten einhergeht.»

Laut Wikipedia sei Altern ein fortschreitender, nicht umkehrbarer biologischer Prozess der meisten Organismen, der mit ihrem Tod endet. Eggel: «In unseren Studien wollten wir herausfinden: Kann man denn nicht gewisse Sachen stoppen oder sogar umkehren?»

Altern: innere und äussere Ursachen

«Zwei Ursachenkomplexe beeinflussen das Altern», erklärte der Wissenschaftler, «zum einen Inside-out-Signale (intrinsische Faktoren), zum anderen Outside-in-Signale (extrinsische Faktoren).» (Siehe Kasten.)

Was uns schneller altern lässt

Intrinsische Faktoren

- Genomische/genetische Instabilität
- Verkürzung der Telomere
- Epigenetische Veränderungen
- Veränderte Proteostase
- Deregulierte Nährstofferkennung
- Mitochondriale Dysfunktion
- Zelluläre Seneszenz
- Stammzellerschöpfung
- Dysbalance der interzellulären Kommunikation

Extrinsische Faktoren

- Inaktivität
- Hyperkalorische Ernährung
- Zu hohe Fettaufnahme
- Zu hohe Proteinaufnahme
- Mangel an gesunden Nährstoffen
- Toxische Substanzen aus der Umwelt

Warum Ältere schlecht auf Impfungen ansprechen

«Der Effekt des Alterns auf Infektionskrankheiten wie Covid ist nicht zu unterschätzen», erklärte der Forscher. «Das grosse Problem ist, dass alte Menschen relativ schlecht auf Impfungen ansprechen, weil das Immunsystem nicht mehr so effizient funktioniert wie bei jungen Menschen.»

Eine Studie habe gezeigt, dass im Vergleich zu älteren Menschen jüngere einen viel höheren Spiegel an neutralisierenden Antikörpern haben, die Grippeviren unschädlich machen. «Zusätzlich wurde auch gezeigt, dass es in der älteren Population eine signifikant höhere Proportion von Non-Respondern gab – von Leuten, die sehr schlecht oder fast gar

nicht auf die Impfung reagiert haben. Bei Grippeerkrankungen steigt ab 65 Jahren das Risiko einer Hospitalisierung und auch das einer tödlichen Grippeinfektion extrem an. Beide sind sehr stark verknüpft mit einem abgeschwächten Immunsystem.»

Wenn primäre Lymphorgane altern

Knochenmark und Thymus sind unsere primären Lymphorgane, aus denen jede Zelle des Immunsystems entspringt. Im Alter kommt es zum einen zur Osteoporose – das regenerative Potenzial des Knochenmarks nimmt signifikant ab –, zum anderen schrumpft der Thymus. Eggel: «Wir haben im Alter einen kleineren zellulären Output aus diesen primären lymphoiden Organen. Zudem ist die Hämatopoese (Blutbildung) gestört. Aus den primären lymphoiden Organen kommen nicht nur weniger Zellen, sondern diese sind auch in ihrer Differenzierung gestört. Es entstehen viel mehr myeloide als lymphoide Zellen. Das heisst: Das angeborene Immunsystem, das vor allem auf diesen myeloiden (vom Knochenmark gebildeten) Zellen beruht, ist bei Älteren zwar noch relativ stark. Aber das adaptive, das erworbene Immunsystem, das auf Impfungen sehr stark reagiert, ist stark geschwächt.»

Angeborenes Immunsystem im Alter

Doch auch im angeborenen Immunsystem finden sich Veränderungen. Eggel: «Neutrophile Granulozyten phagozytieren viel schlechter, die Zytotoxizität der natürlichen Killerzellen ist herabgesetzt, die Makrophagen (Fresszellen) erkennen die Pathogene sehr viel schlechter, können diese auch schlechter aufnehmen. Sie schütten zudem mehr proinflammatorische Zytokine aus, was zu einer Altersentzündung (Inflammaging) führen kann. Die dendritischen Zellen, die zwischen dem angeborenen und dem erworbenen Immunsystem vermitteln, nehmen Pathogene viel schlechter wahr und präsentieren diese dem adaptiven Immunsystem auch schlechter.»

Erworbenes Immunsystem im Alter

Auch beim erworbenen Immunsystem mit seinen T- und B-Lymphozyten kommt es zu Veränderungen. «Einerseits hat es wegen der myeloischen Lenkung viel weniger von diesen Zellen. Zudem haben die noch vorhandenen Zellen eine eingeschränkte Diversität: Dadurch können sie auch nicht mehr so gut auf alle äusseren Stimuli reagieren. Das hat auch zur Folge, dass Impfungen in älteren Organismen schlechter funktionieren.»

Bei den T-Zellen verschiebt sich zudem der CD4/CD8-Quotient: Es gibt weniger Helferzellen (CD4-Zellen), die mit den B-Zellen interagieren und sie zur Antikörperbildung anregen. Die B-Zellen ihrerseits sind geschwächt und können auch weniger Antikörper produzieren: ein Teufelskreis.»



Kann die Immuneffizienz im Alter verbessert werden?

Sehr viele der intrinsischen und extrinsischen Faktoren seien ernährungsbedingt, erklärte Eggel. Im Zusammenspiel mit der veränderten Nährstofferkennung im Alter könne das zu einer Verschiebung vom Fettgewebe führen: «Was man bei älteren Menschen oftmals beobachten kann, ist: Es kommt zu einer Anhäufung von viszeralem Fett (Fett in der freien Bauchhöhle) und zu einer Abnahme von subkutanem Fett.»

Aus Übergewichtsstudien sei zudem bekannt: Das Fettgewebe ist nicht nur ein Energiespeicher, sondern ein immunologisches System, ein endokrinologisches Immunsystem. «Es hat sehr viele Eosinophile (Granulozyten, Eos) im Fett, das auch Makrophagen enthält. Bei einem normalgewichtigen Organismus halten sich diese zwei Zelltypen die Balance. Was heisst das? Die Eosinophilen sind dafür bekannt, dass sie Interleukin-4 (IL-4), ein typisches TH2-Zytokin, produzieren können. Das führt dazu, dass die Makrophagen in einem antiinflammatorischen Zustand gehalten werden.»

Bei Übergewicht komme es zur Dysbalance zwischen diesen zwei Zelltypen: IL-4, das von den Eosinophilen gebildet wird, reicht nicht mehr aus, um die Makrophagen in diesem nicht entzündlichen Zustand zu halten: Sie werden proinflammatorisch. Eggel: «Die Makrophagen sind diejenigen Zellen, die dann entzündliche Botenstoffe aussenden: den Tumornekrosefaktor- α sowie Interleukin-6 und Interleukin-1 β . Somit kommt es zur Entzündung.»

Altern und Übergewicht: immunologische Gemeinsamkeiten

In einer Studie mit Mäusen konnte das Forscherteam um Eggel zeigen: Die Eosinophilen im Fett nehmen mit dem Alter signifikant ab. Alte Mäuse haben – gleich wie übergewichtige Mäuse – weniger Eosinophile im Fett, aber mehr Makrophagen. «Die Balance zwischen diesen zwei Zellen ist im Alter gestört. Die Werte der Entzündungsfaktoren (TNF- α , IL-1 β , IL-6) im Fett von alten Mäusen sind alle hoch. Wir haben uns gedacht: Wenn diese Balance zwischen Eosinophilen und Makrophagen gestört ist: Geben wir doch einfach mal eosinophile Zellen von jungen Tieren in alte Mäuse und schauen, ob die Balance wiederhergestellt werden kann.»

Transferierte Eos wirken verjüngend

Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler konnten in ihrer Studie zeigen: Wenn Eosinophile in Mäuse gespritzt werden, wandern sie fast ausschliesslich ins Fettgewebe. «Die eosinophiltransferierten Mäuse sehen zellphänotypisch aus wie junge Mäuse und das normale Verhältnis zwischen den zwei Zellarten wurde wiederhergestellt. Zudem wurde die chronische altersbedingte tiefgradige Entzündung aufgelöst. Ebenso verbesserte transferiertes Eos die physische Fitness wie auch die Immunfitness.»

Schlussfolgerungen

Alexander Eggel: «Was wir postulieren ist, dass es im Alter zu einer Verschiebung des Fettgewebes kommt. Im Zuge dieser Verschiebung kommt es auch zu einer Dysbalance der Immunzellen im Fettgewebe und in der Folge zur Altersentzündung. Und diese ist sehr stark assoziiert mit altersbedingten Krankheiten: Gebrechlichkeit und Immunschwäche.

Mit unserer Eosinophilen-Therapie konnten wir zeigen, dass nach der Behandlung nicht nur die lokale Fettentzündung, sondern die systemische tiefgradige Entzündung heruntergesetzt war und die Behandlung auch gute Effekte auf die physische Fitness und die Immunfitness hatte.»

Die Fetthomöostase, so der Referent, sei ein attraktives therapeutisches Ziel, das in Zukunft noch viel mehr erforscht werden müsse.

Quelle: Anti-Aging-Kongress der Swiss Society for Anti-Aging Medicine and Prevention (SSAAMP) vom 29. Mai 2021 in Zürich (online).