

W. A. Scherbaum

Veränderungen des Immunsystems im höheren Alter

Im höheren Lebensalter nehmen Infektionskrankheiten, Krebsleiden und Autoimmunphänomene zu. Als Ursachen für das vermehrte Infektrisiko sind altersspezifische Allgemeinerkrankungen, Medikamente, Fehlernährung sowie unspezifische Störungen der natürlichen Abwehrbarrieren anzuschuldigen. Die Reservekapazität des spezifischen Immunsystems ist im hohen Alter eingeschränkt. Dies wirkt sich insbesondere in Form einer verminderten Aktivität der T-Zellen und in geringerem Maße in einer reduzierten Antikörperantwort auf Antigenreize aus. Dadurch kann der Impferfolg auf Vakzine gemindert werden. Paradoxe Weise geht die allgemeine Abnahme der Immunantwort auf exogene Antigene im Alter mit einer erhöhten Autoreaktivität einher, die aber meist nicht mit einer klinisch manifesten Autoimmunerkrankung verbunden ist.

Der menschliche Organismus schützt sich durch eine Reihe von Abwehrmechanismen vor dem Eintritt von Mikroorganismen und vor dem Auftreten von Infektionen. Dabei kann man die unspezifischen Barrieren von den Antigen-spezifischen Prozessen unterscheiden. Letztere beinhalten das T-Zell-System der zellvermittelten Immunität und das B-Zell-System, das für die Produktion spezifischer Antikörper verantwortlich ist.

Die Fähigkeit, Selbst zu erkennen, wird von den T-Zellen während ihres Aufenthalts im Thymus erworben. Lymphozyten, die mit hoher Affinität mit Molekülen des körpereigenen Haupt-

histokompatibilitätskomplexes (MHC) zusammen mit Autoantigenen reagieren, werden eliminiert. Paradoxe Weise nimmt die Immunantwort gegenüber exogenen Antigenen im Alter ab, während gleichzeitig die Autoimmunreaktivität zunimmt [7]. Diese Zunahme der Autoreaktivität ist jedoch nicht gleichbedeutend mit einer Autoimmunerkrankung, d. h. mit dem Auftreten von Symptomen. Es wird angenommen, daß die Funktion der Antigen-spezifischen T-Suppressor-Zellen im Alter abnimmt, so daß es zur Proliferation autoreaktiver T-Zell-Klone kommen kann.

Im folgenden sollen einige wichtige klinische und laborchemische Verän-

derungen der Immunitätslage im höheren Lebensalter beschrieben und deren Hintergründe diskutiert werden. Dabei soll auch die Frage beantwortet werden, welche Phänomene mit der Alterung des Immunsystems einhergehen. Liegt der Alterung des Immunsystems ein natürlicher Effekt des Alterns oder ein Defekt des Immunsystems zugrunde?

Klinische Beobachtungen

Es ist auffällig, daß Infektionen, Krebsleiden und Autoimmunerkrankungen im Alter abnehmen.

Infektionsrisiko. Bei alten Menschen ist die infektbedingte Morbidität und Mortalität gegenüber jüngeren erhöht. Alte Menschen weisen häufig nicht die typischen Symptome und Befunde der Infektion auf, wie dies bei jüngeren Menschen der Fall ist. Beispielsweise fehlt bei alten Patienten häufig die Fieberreaktion. Monozyten alter Menschen können genauso gut wie die junger Menschen Interleukin 1 (IL-1), das für Fieber verantwortliche Lymphokin, produzieren; eventuell sprechen aber die Temperaturregulationszentren im Hypothalamus nicht adäquat auf das Pyrogen an. Dabei sind auch in der Regel keine für das hohe Lebensalter typischen laborchemischen Befunde der Immundefizienz nachzuweisen. Dies kann die Diagnosestellung erschweren.

Typische Beispiele für die Infektneigung im höheren Lebensalter sind die bakterielle Pneumonie sowie nosokomiale Infektionen als Zeichen einer Störung der unspezifischen Entzündungsreaktionen. Es ist bisher nicht klar, wodurch diese Prädisposition für bakterielle Pneumonien bedingt wird. Möglicherweise ändert sich im Alter nicht nur die Funktion der Leukozyten, sondern auch die Interaktion zwischen Bakterien und Wirtszellen, z. B. durch

Prof. Dr. med. W. A. Scherbaum, Medizinische Klinik und Poliklinik der Universität, Postfach 38 80, 7900 Ulm.

eine abnorme Aktivierung von lokal exprimierten Adhäsionsmolekülen. Im höheren Lebensalter kommen auch gehäuft Fälle von rezidivierendem Herpes zoster vor. Dabei handelt es sich um eine Reaktivierung des Virus, die auf eine Abnahme der virusspezifischen Immunität zurückzuführen ist.

Begleiterkrankungen und Immunität. Immunologische Störungen können durch altersspezifische Allgemeinerkrankungen oder durch Medikamente hervorgerufen werden. Die Inzidenz bestimmter Erkrankungen, wie z. B. des Typ-II-Diabetes, steigt mit zunehmendem Lebensalter an. Beim Diabetes mellitus sind abhängig von der Stoffwechseleinstellung Störungen der unspezifischen Immunität festzustellen. Wundheilungsstörungen, Pyodermien, Furunkulose und Harnwegsinfektionen treten gehäuft auf. Außerdem muß beachtet werden, daß mit zunehmendem Alter aus verschiedener Indikation vermehrt Medikamente verordnet werden, die eine Immunsuppression zur Folge haben. Als wichtigste Vertreter dieser Gruppe seien die systemisch oder lokal verabreichten Glukokortikosteroide und die Zytostatika genannt.

Impferfolg im höheren Lebensalter. Die primäre und die sekundäre Immunantwort des Antikörperanstiegs nach Immunisierung mit Antigenen ist bei alten Menschen gestört. Dies wurde z. B. für die Hepatitis B und für polyvalente Influenza-Impfstoffe belegt. Auch die humorale Immunantwort auf Pneumokokkenvakzine ist bei alten Menschen meist reduziert. Bei manchen älteren Individuen steigen zwar die mit Radioimmunassays nachweisbaren Antikörpertiter an, jedoch ist die für die Infektabwehr wichtige Antigen-spezifische opsonierende Aktivität im Serum unzureichend.

Insbesondere beim Vorliegen bestimmter Grunderkrankungen tragen ältere Menschen ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko, das mit dem Begriff „Übersterblichkeit“ belegt

wird. Hier dürften allerdings neben der reduzierten humoralen Immunantwort sowohl Störungen der virusspezifischen zellvermittelten Immunreaktion als auch unspezifische Altersveränderungen, z. B. des bronchopulmonalen Systems und des Herz-Kreislauf-Systems, eine Rolle spielen.

Tumorimmunologie im hohen Lebensalter. Die Prävalenz maligner Tumoren nimmt vom Jugendalter bis zum hohen Lebensalter ständig zu. Dies konnte auch anhand von Tierexperimenten sehr gut belegt werden. Wenn man die Haut alter und die junger Mäuse auf junge Tiere transplantiert und diese Haut dann Karzinogenen aussetzt, so wachsen in der von alten Tieren stammenden Haut signifikant mehr Tumoren als in der von jungen Tieren stammenden. Dies wird mit einer altersabhängigen Störung der Tumorüberwachung in Zusammenhang gebracht.

Altersspezifisches Auftreten von Autoimmunerkrankungen. Autoimmunerkrankungen treten in bestimmten Altersgruppen gehäuft auf. Die meisten Autoimmunerkrankungen manifestieren sich im jüngeren und mittleren Lebensalter. Als Beispiel seien das rheumatische Fieber, die Purpura Schoenlein-Henoch, der Lupus erythematodes disseminatus, der Diabetes mellitus Typ I oder die erworbene Myasthenia gravis mit Thymushyperplasie genannt. Prinzipiell können jedoch die meisten Autoimmunerkrankungen Individuen in jedem Lebensalter befallen.

Beim Menschen steigt die Prävalenz mononukleärer Infiltrationen der Speicheldrüsen, der Schilddrüse und der Nebennierenrinde mit zunehmendem Lebensalter an. Dabei handelt es sich meist um CD4-Zellen. Etwa 20% dieser T-Helfer-Zellen tragen als Aktivierungsmarker den Interleukin-2-Rezeptor an der Oberfläche. Für die Schilddrüse ist eine Korrelation zwischen den mononukleären Infiltraten und dem Nachweis von Schilddrüsenantikörpern

gut belegt. Es ist auffällig, daß in den pathologisch-anatomisch untersuchten Nebennierenrindengewebe alter Menschen zum Teil ausgeprägte mononukleäre Infiltrate nachzuweisen waren, ohne daß klinische Hinweise auf eine Funktionseinschränkung des Organs vorlagen. Eventuell ist bei alten Individuen die funktionelle Aktivität dieser lokal infiltrierten Zellen doch erheblich eingeschränkt.

Unspezifische Immunität im Alter

Die natürliche Beschaffenheit der Haut mit ihrem sauren Fettfilm, der kommensalen Keimbiosiedlung und ihrem Besatz an Langerhans-Zellen stellt eine der wichtigsten äußeren Barrieren des Körpers gegen Fremdstoffen dar. Im Alter kommt es generell zu einer Atrophie der Haut, die durch bestimmte Begleiterkrankungen (z. B. Östrogenmangel) oder Medikamente (z. B. Glukokortikosteroide) akzentuiert werden kann. Die Schleimhäute der oberen und unteren Luftwege sind mit Flimmerhärchen und Becherzellen bestückt, die für einen ständigen Abstrom von Fremdpartikeln nach außen sorgen. Mit zunehmendem Alter können diese Abwehrmechanismen durch Erkrankungen oder toxische Substanzen, wie z. B. Zigarettenrauch, empfindlich gestört werden.

Die natürliche Immunität wird durch eine ganze Reihe von weiteren chemischen, physikalischen, mechanischen und biologischen Schutzmechanismen aufrechterhalten. Dazu gehören die natürliche Flora der Mundschleimhaut sowie das Lysozym, das Interferon, Komplementfaktoren der Phagozyten, der spezifische pH sowie die natürliche Flora in den verschiedenen Teilen des Magen-Darm-Traktes, die kommensalen Keime der Vagina und die ungestörte Spülung des Harntrakts. Im höheren Lebensalter sind zahlreiche Situationen denkbar, die zu Störungen dieser wichtigen Grundpfeiler der natürlichen Immunität führen können.

Es wurde festgestellt, daß die Phagozytosefähigkeit von Monozyten zwischen dem 18. und 65. Lebensjahr inakt bleibt. Für das weiter fortgeschrittene Lebensalter gibt es dazu keine Daten. Die Zahl der neutrophilen Granulozyten und deren Ausschüttung aus dem Knochenmark ist bei alten Individuen normal. Ebenso sind im höheren Lebensalter keine Störungen der Adhärenz der Neutrophilen festzustellen. Es wird jedoch angenommen, daß sich die Leukozytenfunktion im Alter verschlechtert. In einigen Studien wurde eine Verminderung der chemotaktischen Aktivität der Granulozyten und eine Störung der intrazellulären Abtötung von Keimen durch Granulozyten älterer Individuen beschrieben. Die experimentellen Daten dazu sind jedoch widersprüchlich.

Spezifische Immunität im Alter

Die Thymusdrüse. Die Einflüsse des Alterns sind in allen Geweben des spezifischen Immunsystems nachzuweisen: im Thymus, im Knochenmark, in der Milz und in den Lymphknoten. Am eindrucksvollsten ist die Involution des Thymus mit fortschreitendem Lebensalter. Der Thymusdrüse kommt bei der Differenzierung immunkompetenter T-Zellen eine Schlüsselrolle zu. Sie produziert zudem verschiedene Polypeptide, die die Fähigkeit zur Induktion von Lymphozyten besitzen. Dies sind insbesondere Thymopoetin, Thymosin α -1 und Thymulin. Die Spiegel dieser Thymushormone nehmen beim Menschen nach der Pubertät ab und erreichen schon um das 50. Lebensjahr ein Minimum. Schon um das 60. Lebensjahr ist in der Regel die Medulla des Thymus verschwunden und jenseits des 80. Lebensjahres ist auch der Cortex schon komplett atrophiert. Diese dramatischen Veränderungen in der Thymusdrüse erklären, warum die T-Zell-abhängige Immunität im Alter mehr beeinträchtigt ist als die T-Zell-unabhängige Immunität.

Zelluläre Immunität. Die meisten Berichte über Veränderungen der spezifischen Immunität im hohen Alter betreffen Zahl und Funktion der T-Zellen und der T-Zell-Subpopulationen. Die absolute Zahl von T-Lymphozyten älterer Individuen ist gegenüber jüngeren nicht reduziert. Dagegen ist die Zahl der T-Zellen, die auf Antigene oder Mitogene in vitro reagieren, herabgesetzt. Außerdem können sich die mit Mitogenen stimulierbaren peripheren T-Lymphozyten bei einer weiteren Stimulation in vitro nicht so oft teilen wie die T-Zellen junger Individuen.

Ebenso wie die Proliferationskapazität, so ist auch die zytolytische Aktivität von T-Lymphozyten und natürlichen Killerzellen im hohen Alter herabgesetzt. Neuere Befunde lassen vermuten, daß die altersabhängige Abnahme der Stimulierbarkeit von T-Zellen z. B. mit Phytohämagglutinin auch auf eine spezifische Störung der Kommunikation zwischen T-Zellen und akzessorischen Zellen zurückzuführen ist.

Störungen der Signalübermittlung. Im hohen Lebensalter kommt es zu physiko-chemischen Veränderungen von Zellmembranen im Sinne einer Störung der Membranviskosität. Die Kalzium- und die Natriumkanäle der Lymphozyten alter Menschen reagieren um ein Vielfaches unempfindlicher auf entsprechende Ionophore.

Es hat sich herausgestellt, daß das verminderte Ansprechen von T-Zellen auf Proliferationsreize mit der verminderten Produktion des T-Zell-Wachstumsfaktors Interleukin-2 (IL-2) und einer verminderten Dichte von IL-2-Rezeptoren auf T-Zellen alter Individuen zusammenhängt. Darüber hinaus ist auch die Expression hochaffiner IL-2-Rezeptoren auf den T-Zellen alter Menschen vermindert. Daher lassen sich auch mononukleäre Zellen alter Individuen in vitro nicht so gut mit IL-2 stimulieren wie die Lymphozyten jüngerer Spender. Diese Dysfunktion der T-Lymphozyten drückt sich auch in einer verminderten Freisetzung der löslichen

Form des IL-2-Rezeptors nach Stimulation der T-Lymphozyten alter Individuen in vitro aus. Es wurde festgestellt, daß im höheren Lebensalter insbesondere die Zahl der CD8(Suppressor/zytotoxischen)-T-Zellen abfällt.

Veränderungen der humoralen Immunität im hohen Lebensalter. Über altersabhängige Veränderungen der Funktion der B-Lymphozyten gibt es nur wenige Angaben. Im höheren Lebensalter kommt es zu einem allgemeinen Abfall der Antikörperantwort auf spezifische Antigene. Dabei ist die Antikörperantwort auf T-Zell-abhängige Antigene stärker in Mitleidenschaft gezogen als die auf T-Zell-unabhängige Antigene. Ebenso ist die Antikörperreaktion auf polyklonale Aktivatoren im höheren Lebensalter reduziert.

Die Gesamtkonzentration der Immunglobuline bleibt im hohen Lebensalter unverändert. Die Spiegel der Isoagglutinine im Blut normaler Individuen sind altersabhängig. Nach einem Gipfel in der Kindheit kommt es zu einem kontinuierlichen Abfall bis unter 25% dieses Gipfelwerts mit dem 90. Lebensjahr. Ähnliches wurde für Antikörper gegen das Kohlenhydrat Phosphorylcholin berichtet.

Das Altern geht mit einem progressiven Anstieg der Prävalenz von organspezifischen und nicht organspezifischen Autoantikörpern einher. Die Prävalenz der Schilddrüsenantikörper Thyreoglobulin und Schilddrüsenperoxidase z. B. nimmt zwischen dem 7. und 85. Lebensjahr kontinuierlich zu. Bei Individuen über dem 90. Lebensjahr sinkt die Prävalenz aber wieder ab.

Einfluß von Eiweißmangel und Unterernährung auf das Immunsystem. Alte Menschen tragen aus sozialen und medizinischen Gründen ein erhöhtes Risiko für Fehlernährung. Neben einer einseitigen und eventuell proteinarmen Kost können eine Malabsorption oder Medikamentennebenwirkungen eine Rolle spielen. Bei unterkalorischer Ernährung und Eiweißmangel kommt es

zu einer Atrophie des lymphatischen Systems, die mit entsprechenden funktionellen Störungen verbunden ist. Die Größe und das Gewicht des Thymus sowie der Gehalt von Thymus, Milz und Lymphknoten an lymphatischen Zellen nehmen ab. Mit der Eiweißmangelernährung gehen in aller Regel auch Mangelzustände an Vitaminen und wichtigen Mineralien einher. Dies betrifft insbesondere Vitamin A, Vitamin B₆, Zink, Kupfer und Eisen. All diese Stoffe sind für bestimmte Funktionen des spezifischen Immunsystems und der allgemeinen Infektabwehr essentiell.

Bei Eiweißmangelernährung werden die meisten Abwehrmechanismen des Körpers in Mitleidenschaft gezogen. Dabei kann es zu einer kompletten Anergie auf verschiedene Antigene kommen. Ursache ist eine Hemmung der Reifung und vollen Ausdifferenzierung der T-Lymphozyten sowie ein Rückgang der Aktivität der Thymushormone unter diesen Bedingungen. In vitro kann eine Störung der Proliferation und der DNA-Synthese von Lymphozyten nachgewiesen werden. Bei katabolen Zuständen ist die Produktion verschiedener Zytokine einschließlich IL-1, IL-2 und gamma-Interferon herabgesetzt. Die T-Lymphozyten reagieren auch nicht mehr adäquat auf Zytokine. Neben diesen Funktionen des spezifischen Immunsystems verschlechtert sich bei Eiweißmangelernährung auch die Phagozytosefähigkeit von polymorphkernigen Granulozyten. Die Konzentration und die Aktivität der meisten Komplementfaktoren geht zurück. Daher ist

Folgerung für die Praxis

Der Arzt sollte sich der verminderten Immunreaktivität beim älteren Menschen bewusst sein, ohne vorschnell im Sinn einer Stimulierung einzugreifen. Infektionskrankheiten, Krebsleiden und Autoimmunphänomene nehmen mit dem Alter zu.

auch verständlich, daß das Ansprechen alter Menschen auf eine künstliche Immunisierung, z. B. mit Influenza-Impfstoffen, von einem guten Ernährungszustand der Geimpften abhängt.

Abschließende Bemerkungen

Insgesamt kann man feststellen, daß die maximal stimulierbare Aktivität, also die Reservekapazität des spezifischen Immunsystems, im hohen Lebensalter eingeschränkt ist. Dies wirkt sich insbesondere in Form einer verminderten Aktivität der T-Zellen und in geringerem Maße in einer reduzierten Antikörperantwort auf Antigenreize aus. Dadurch kann der Impferrfolg auf bestimmte Vakzine gemindert werden. Gleichzeitig steigt aber die Prävalenz von Autoantikörpern (meist ohne klinische Symptomatik!) an, so daß man von einer funktionellen Störung der T-Suppressor-Zellen ausgehen muß.

Es ist von immunologischer Seite schwer zu übersehen, ob es von Vorteil

wäre, bei alten Menschen das Immunsystem zu stimulieren. Sicherlich kann die Alterung des Immunsystems und die damit verbundene Hyporeaktivität dem alten Menschen auch Vorteile bieten. Daher ist bei allen Versuchen, die Aktivität des Immunsystems bei älteren Menschen zu erhöhen, äußerste Vorsicht angebracht. Es ist nämlich immerhin möglich, daß die veränderte Immunreaktivität des alten Menschen einen Schutzmechanismus gegen die überschießende Bildung von Autoimmunreaktionen und ein schnelles Tumorstadium darstellt.

Abstract

Changes of the Immune System in the Elderly: The incidence of infectious diseases, malignancies and autoimmune phenomena increases in the elderly. The augmented morbidity and mortality due to infectious diseases in old age is caused by age-associated diseases, drugs, malnutrition and non-specific disturbances of the natural barriers of the body. The reserve capacity of the specific immune system is impaired in the elderly. This is reflected by a decreased activity of T-cells and to a minor extent also by a decreased antibody response upon antigenic stimulation which may lead to an inadequate success of vaccination procedures. Paradoxically the general decline of the immune response against exogenous antigens in the elderly is paralleled by an increased autoreactivity which is, however, mostly not associated with overt autoimmune disease.

Schlüsselwörter: Immunsystem – (im) Alter

Key Words: Immune System – (in the) Elderly

Weiterführende Literatur

1. Beckman, J. et al.: T cell activation in the elderly: evidence for specific deficiencies in T cell/accessory cell interactions. *Mech. Ageing Develop.* 51 (1990) 265–276.
2. Burns, E. A. et al.: Decreased specific antibody synthesis in old adults: decreased potency of antigen-specific B cells with aging. *Mech. Ageing Develop.* 53 (1990) 229–241.
3. Caruso, C. et al.: Soluble interleukin-2 receptor release defect in vitro in elderly subjects. *Mech. Ageing Develop.* 59 (1991) 27–35.

4. Chandra, R. K.: 1990 McCollum Award Lecture. Nutrition and immunity: lessons from the past and new insights into the future. *Amer. J. clin. Nutr.* 53 (1991) 1087–1101.
5. Damjanovich, S., Pieri, C.: Electroimmunology: membrane potential, ion-channel activities, and stimulatory signal transduction in human T lymphocytes from young and elderly. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 621 (1991) 29–39.
6. Ferrero, E. et al.: Age-related changes in interleukin 2 responsiveness of resting and activated human mononuclear cells. *Haematologica* 76 (1991) 14–19.
7. Hijmans, W. et al.: Autoantibodies in highly aged

- humans. *Mech. Ageing Develop.* 26 (1984) 83–89.
8. Mariotti, S. et al.: Thyroid and other organ-specific autoantibodies in healthy centenarians. *Lancet* 339 (1992) 1506–1508.
9. Phair, J. P., Hsu, C. S., Hsu, Y. L.: Ageing and Infection. In: Research and the ageing population. Wiley, Chichester (Ciba Foundation Symposium 134) p. 143–154, 1988.
10. Saltzman, R. L., Peterson, P. K.: Immunodeficiency of the elderly. *Rev. infect. Dis.* 9 (1987) 1127–1139.
11. Weksler, M. E. et al.: Immune senescence contributes to slow growth of tumors in elderly subjects. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 521 (1988) 177–181.