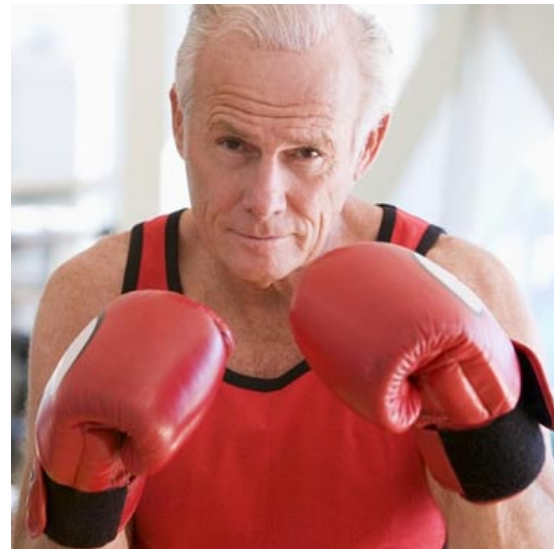


Infektionskrankheiten und Alterung

Autoren: Dr. Evi Wollscheid-Lengeling & Dr. Kristen Kerksiek | 16. April 2009

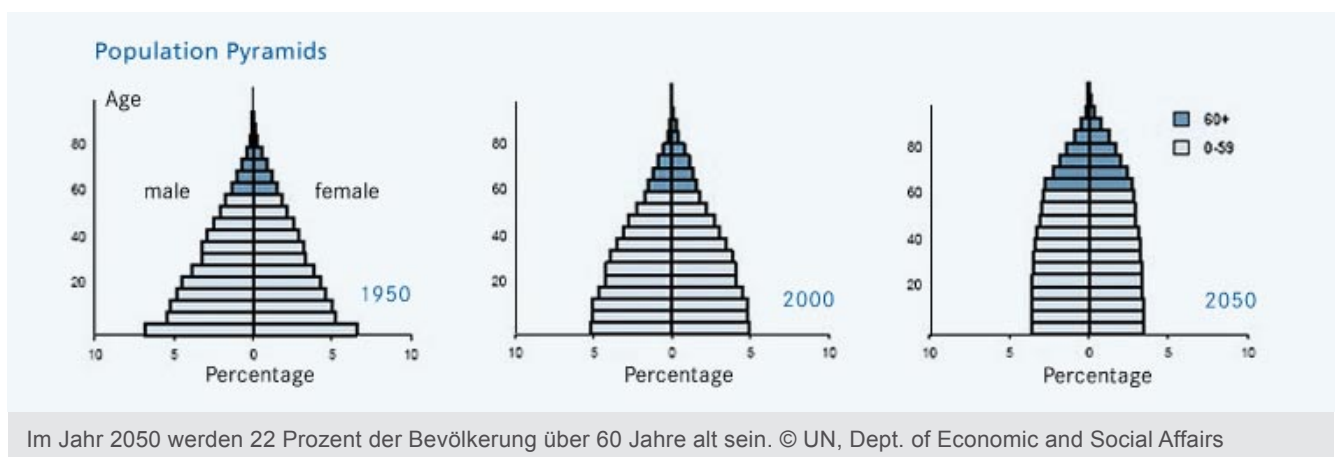
Ein langes Leben

Wie alt ist man, wenn man „alt“ ist? Nahezu während der gesamten Menschheitsgeschichte, von der Steinzeit bis in die Moderne, blieb die durchschnittliche Lebenserwartung der Menschen mehr oder weniger gleich: 20 bis 35 Jahre, gerade eben Zeit genug, um ein paar Nachkommen hervorzubringen und damit den Fortbestand des Menschengeschlechts zu gewährleisten. Erst Ende des 19. und Anfang des 20. Jahrhunderts wurde die Lebenserwartung in den Industrieländern neu definiert: Sie stieg stetig an und hat sich in den letzten 100 Jahren fast verdoppelt. Heute liegt die durchschnittliche Lebenserwartung für Männer bei rund 75 und für Frauen bei etwas über 80 Jahren. Haben wir damit das Maximum erreicht, oder werden zukünftige Generationen noch länger leben? Eine Verlangsamung des dramatischen Anstiegs der Lebenserwartung, den wir im letzten Jahrhundert erlebt haben, ist nicht zu erkennen: Sie wächst nach wie vor um rund 2,2 Jahre pro Jahrzehnt, das heißt um fast fünf Stunden pro Tag, und niemand kann voraussagen, wann das Ende erreicht sein wird. Aber da mittlerweile die Wirtschaftswunderkinder ins Rentenalter kommen, besteht kein Zweifel, dass die Bevölkerungsgruppe der „Älteren“ oder „Senioren“ im Laufe der kommenden Jahrzehnte dramatisch wachsen wird.



Mit fortschreitendem Alter wird der Kampf gegen Infektionskrankheiten immer schwieriger.
© Monkey Business - Fotolia.com

Das Immunsystem hat in seiner Evolution über Jahrtausende hinweg die Fähigkeit erlangt, die allgegenwärtige Bedrohung durch pathogene Mikroorganismen (die sich ebenfalls weiter entwickeln) abzuwehren. Aber dem Menschen nahezu ein Jahrhundert lang Schutz zu gewähren, ist für das Immunsystem eine relativ neue Aufgabe. Die Folge liegt auf der Hand: Das Immunsystem altert und ist immer weniger in der Lage, eine schützende Immunantwort aufzubauen; das ist eine Hauptursache



der zunehmenden Anfälligkeit für Infektions- und Autoimmunerkrankungen, die man bei alternden Lebewesen einschließlich des Menschen beobachtet. Ob bestimmte Parameter des Immunsystems sich mit zunehmendem Alter verändern, hängt sowohl von der genetische Ausstattung als auch von der Lebensweise des Einzelnen ab; gleichzeitig haben solche Schwankungen ungeheuren Einfluss auf die Lebensqualität, wenn der Mensch das 80. oder sogar das 90. Lebensjahr erreicht.

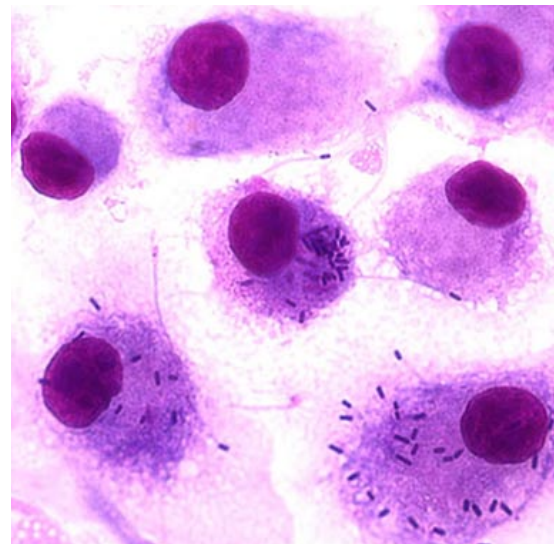
Unter Fachleuten besteht kein Zweifel, dass die Immunfunktion sich mit fortschreitendem Alter verändert, aber zur Beschreibung dieser Veränderungen gibt es zwei verschiedene Sichtweisen: Ist sie auf Defekte in der Immunfunktion zurückzuführen, oder spiegelt sich darin ein Umbau des Immunsystems wider, in dessen Verlauf sich seine Funktionen vermindern, unverändert bleiben oder sogar verstärken? Diese Frage - und ihre Antwort - gewinnt zunehmend an Bedeutung, denn in unserer alternden Bevölkerung wird die Gruppe der über Sechzigjährigen, die derzeit zehn Prozent ausmacht, den Vorausberechnungen zufolge bis 2050 auf 22 Prozent wachsen, was für die Gesellschaft eine ungeheure Herausforderung und für das Gesundheitswesen eine zunehmende Belastung bedeutet.

Altersbedingte Veränderungen der Immunfunktion

Gegen Krankheitserreger und Tumore schützen uns zwei einander ergänzende Formen der Immunität: Das entwicklungs geschichtlich ältere angeborene Immunsystem, das bei allen Pflanzen und Tieren vorhanden ist, gewährt durch Phagozytose, mikrobenehmenden Wirkstoffe und Entzündungsmediatoren einen unmittelbaren, aber unspezifischen Schutz gegen eingedrungene Erreger. Außerdem trägt es zur Aktivierung des adaptiven Immunsystems bei, das beim Menschen (und anderen Wirbeltieren, die Kieferknochen besitzen) eine lang anhaltende, spezifische Immunität verleiht. Beide Formen der Immunität verändern sich offenbar mit zunehmendem Alter.

Was die altersbedingten Abwandlungen der angeborenen Immunfunktion angeht, sind die Befunde ein wenig widersprüchlich: Das Spektrum reicht von „im Großen und Ganzen gleich bleibend“ bis zu „zunehmendem Abbau“. Bei manchen Veränderungen scheint es sich um einen allgemeinen Wandel des angeborenen Immunsystems im Laufe der Lebenszeit zu handeln, andere sind möglicherweise charakteristisch für gebrechliche ältere Menschen (das heißt für solche mit klinischen Anzeichen für Infektionen, Entzündungen, Tumorerkrankungen oder anormale Organfunktionen sowie für Personen, die Medikamente nehmen oder sich für eine ungesunde Lebensweise entschieden haben).

Das angeborene Immunsystem spielt nach heutiger Kenntnis eine zentrale Rolle für den chronischen, schwachen, den ganzen Organismus erfassenden Entzündungszustand, der sich bei älteren Menschen entwickelt und auch als *inflammaging* bezeichnet wird; Die entzündungsfördernden Gene, die uns (und unseren Vorfahren) bei der Abwehr von Krankheitserregern und der Wundheilung geholfen haben, so dass wir das fortpflanzungsfähige Alter erreichen konnten, werden im späteren Leben zum Problem: Sie tragen zu Altersbeschwerden wie Herz-Kreislauf-Krankheiten, Alzheimer und Diabetes



Für die Alterung des Immunsystems spielen Makrophagen eine Schlüsselrolle. © HZI

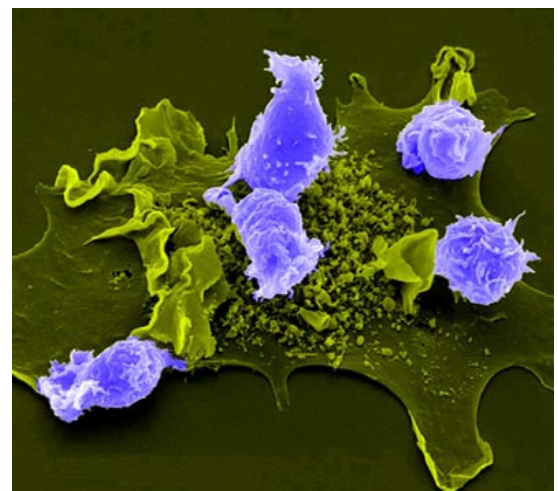
bei. Das Kernstück einer wirksamen angeborenen Immunreaktion sind die Makrophagen: Sie umschließen eingedrungene Organismen und scheiden dann Entzündungsmediatoren (Cytokine) aus. Was den Zusammenhang zwischen Lebensalter und Makrophagenfunktion angeht, erbrachten Studien an älteren Menschen zwar teilweise widersprüchliche Ergebnisse, man geht aber allgemein davon aus, dass die Makrophagen in erheblichem Maße zu dem Entzündungs-Ungleichgewicht beitragen, das die Ursache des *inflammaging* darstellt.

Die von den Makrophagen ausgeschütteten Cytokine rekrutieren Effektorzellen (Neutrophile und natürliche Killerzellen) und setzen die Reifung der dendritischen Zellen in Gang. Die Neutrophilen gehören zu den Bestandteilen des angeborenen Immunsystems, die sich allen Befunden zufolge mit fortschreitendem Alter verändern. Bei jungen Erwachsenen werden sie durch Cytokine, Wachstumsfaktoren und bakterielle Produkte vor der Apoptose bewahrt, so dass sie langfristig die Superoxid-Anionen produzieren können, die zur Abtötung der von ihnen eingeschlossenen Krankheitserreger erforderlich sind. Bei älteren Menschen verändert sich die Gesamtzahl der Neutrophilen nicht, aber sie sind anfälliger für die Apoptose und besitzen eine geringere Fähigkeit zur Phagozytose und zum Abtöten (das heißt zur Synthese reaktionsfähiger Sauerstoffverbindungen).

Für die Erkennung und Abtötung von Tumorzellen und virusinfizierten Zellen sind die natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) von entscheidender Bedeutung. Bei älteren Menschen kann ihre zytotoxische Wirkung durch ineffiziente Signalübertragung, verstärkte Expression hemmender Rezeptoren oder verminderter Ausschüttung von Chemokinen abgeschwächt werden, Effekte, die ein Anstieg ihrer Zahl nur teilweise ausgleicht. Bei gebrechlichen älteren Menschen schließlich beobachtet man an den dendritischen Zellen eine Verringerung der Antigenpräsentation sowie eine Beeinträchtigung von Makropinozytose, Endozytose und Chemokinausschüttung; bei gesunden älteren Menschen dagegen bleibt ihre normale Antigenpräsentationsfunktion erhalten.

Das alternde adaptive Immunsystem

Auch im adaptiven Immunsystem spielen sich mit fortschreitendem Alter tief greifende Wandlungen ab, und hier sind die Beobachtungen in der Literatur einheitlicher. Die T-Lymphozyten werden im Thymus „ausgebildet“, einer Drüse, die sich hinter dem Brustbein befindet. Dort kommen Lymphozytenvorläufer, die sich von Stammzellen des blutbildenden Systems im Knochenmark ableiten, mit endogenen und fremden Antigenen in Kontakt; dieser Vorgang bildet die Grundlage für die Erkennung von Selbst und Fremd sowie für den Aufbau eines Repertoires spezifischer, zytotoxischer Helfer- und Regulator-T-Zellen. Nach der Geburt bildet sich der Thymus zurück; dieser Vorgang, der als Thymusinvolution bezeichnet wird, ist durch eine Größenverringerung, anatomische Veränderungen, den Verlust von Thymus-Epithelzellen, die Beeinträchtigung der Thymopoese und eine Vermehrung des Fettgewebes gekennzeichnet. Deshalb geht die Zahl der naiven T-Zellen im Blut zurück, und im peripheren Immungewebe reichern sich Gedächtnis- und cytotoxische T-Zellen an.



Das gealterte Immunsystem verfügt über einen Überschuss an oligoklonalen Gedächtniszellen und zytotoxischen T-Zellen. © HZI

Dennoch zeigte sich in Untersuchungen an Hundertjährigen, dass nach wie vor ein funktionsfähiges Repertoire von T-Zellen vorhanden ist; die Zahl der T-Lymphozyten ist nur geringfügig verringert, und die Zahl der naiven und Gedächtnis-T-Zellen bleibt mehr oder weniger normal.

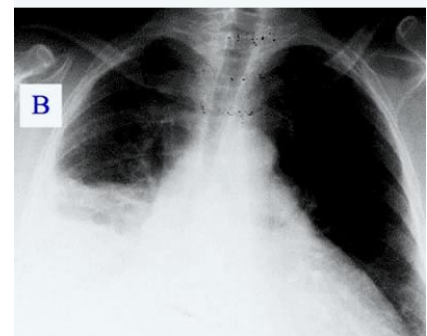
Die Entwicklung der B-Zellen aus Lymphoid-Vorläuferzellen beginnt im Knochenmark, ihre endgültige Reifung findet jedoch in den peripheren Lymphorganen statt. Da die Menge des blutbildenden Gewebes im Knochenmark mit fortschreitendem Alter zurückgeht, verringert sich wahrscheinlich auch die Entwicklung neuer B-Zellen; bei Mäusen wurde ein solcher Rückgang bereits nachgewiesen. An den B-Zellen älterer Menschen und Tiere beobachtet man eine gestörte Aktivierung, eine Verringerung der Antikörperproduktion und eine geringere Präsentation membrangebundener Antikörper als bei den B-Zellen jüngerer Individuen. Außerdem ist auch die Produktion spezifischer Antikörper nach einer Impfung bei älteren Individuen deutlich verringert.

Entwicklung und Funktion des Immunsystems werden genau reguliert, weil nur so die Entstehung einer schützenden Immunreaktion gegen eingedrungene Krankheitserreger möglich ist, während gleichzeitig Autoimmunprozesse verhindert werden. Im Laufe der Alterung verlieren das humorale und das zellvermittelte Immunsystem nach und nach zum Teil ihre Fähigkeit, verschiedene von außen eindringende Krankheitserreger zu bekämpfen. Wegen dieser Schwächung des Immunsystems steigt bei älteren Menschen die Infektionsgefahr.

Infektionen und Alterung

Bakterien und Viren, die einen älteren Menschen infizieren, stoßen häufig auf wenig Widerstand. Das gealterte Immunsystem kann neu eingedrungene Erreger nicht so effizient erkennen und beseitigen oder ihre Ausbreitung verhindern. Noch schwieriger wird die Situation, weil die Symptome einer Infektion bei älteren Menschen häufig unspezifisch sind oder durch eine chronische Grunderkrankung verschleiert werden; dies führt dazu, dass die Therapie oftmals zu spät einsetzt und weniger wirksam ist.

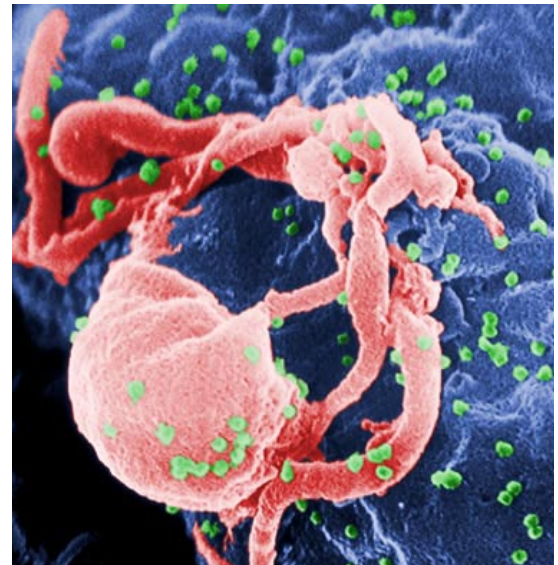
In den Industrieländern sind Atemwegserkrankungen, die durch eine Kombination aus klassischen Bakterien (zum Beispiel Pneumokokken) und Atemwegsviren (zum Beispiel das Influenzavirus) hervorgerufen werden, die wichtigsten Gefahren für ältere Menschen. Die Influenza ist unter allen Atemwegsinfektionen für Personen über 65 Jahren die größte Bedrohung, und nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist sie für die meisten Todesfälle verantwortlich; bei Lungenentzündung liegt die Sterblichkeit unter älteren Menschen im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen ungefähr achtmal höher. Harnwegsinfektionen, die häufig durch angelegte Katheter begünstigt werden, stellen in der älteren Bevölkerung die zweithäufigste Gruppe von Infektionskrankheiten dar; hervorgerufen werden sie von *Escherichia coli* (vorwiegend bei Frauen), *Klebsiella spp.* (insbesondere *K. pneumoniae*), *Proteus spp.* und *Morganella morganii* (vorwiegend bei Männern); sie kommen 20-mal häufiger vor als bei jüngeren Menschen. Dicht dahinter stehen die infektiöse Endo-



Lungenentzündung in der Röntgenaufnahme. A: Normalzustand. B: Erkrankt; im rechten Lungenflügel erkennt man die Lungenentzündung.
© CDC

karditis (ausgelöst durch Stämme von *Staphylococcus aureus*, die häufig methicillinresistent sind, aber auch durch *Streptococcus bovis* und Enterokokken) und die Septikämie, die durch eine große Zahl von Bakterien im Blut gekennzeichnet ist. Infektionen mit „ungewöhnlichen“ Erregern wie *Cryptococcus spp.*, *Mycobacterium tuberculosis* und *Listeria spp.* sind vergleichsweise selten, ihre Häufigkeit ist aber bei älteren Menschen ebenfalls höher, und sie werden vielfach übersehen. Wegen der häufigeren Krankenhausaufenthalte sind ältere Personen anfälliger für nosokomiale Infektionen, darunter auch solche, die von antibiotikaresistenten Erregern hervorgerufen werden (siehe auch „Ansteckende Krankenhäuser“).

In den Entwicklungsländern gehören Malaria, Hepatitis A und B sowie HIV zu den wichtigsten Infektionen, deren Schwere unter älteren Menschen zunimmt. Das klinische Bild der von dem Parasiten *Plasmodium* verursachten Malaria ist bei älteren Menschen schwerer; bei älteren Patienten ist die Parasitendichte größer, sie müssen länger im Krankenhaus bleiben, und es stellen sich häufiger Komplikationen ein, was insgesamt zu einer deutlich höheren Sterblichkeit führt. Infektionen mit Hepatitis A oder Hepatitis B - beide Viren sind 50- bis 100-mal ansteckender als HIV - verursachen sowohl akute als auch chronische Erkrankungen, die in den älteren Bevölkerungsgruppen schwerer verlaufen und/oder häufiger zum Tode führen; nach Berichten der WHO handelt es sich bei über der Hälfte aller Todesfälle durch Hepatitis A um ältere Menschen in Entwicklungsländern. Eine akute Infektion mit Hepatitis B, die bei jüngeren Menschen nur in seltenen Fällen tödlich verläuft, führt im höheren Alter bei bis zu 10 bis 15 Prozent der Betroffenen zum Tode (konkrete Zahlen über die Auswirkungen der chronischen Hepatitis B in höheren Altersgruppen sind nicht verfügbar). Und schließlich beobachtet man in älteren Bevölkerungsgruppen offenbar auch eine größere Häufigkeit von HIV/AIDS-Infektionen, hier sind allerdings die Daten - insbesondere aus Entwicklungsländern - ein wenig vage. In den Vereinigten Staaten handelte es sich im Jahr 2003 bei 30 Prozent der gemeldeten AIDS-Fälle um Personen über 45 Jahre, und während der Erfolg der virushemmenden Therapie sich auf diese Zahlen in der westlichen Welt sicher stark auswirkt, sind auch Neuinfektionen, die auf mangelndes Risikobewusstsein zurückzuführen sind, eine ernste Bedrohung. Im höheren Alter wird die Diagnose schwieriger, denn die ersten Symptome einer HIV-Infektion (nächtliche Schweißausbrüche, chronische Müdigkeit, Gewichtsverlust, Demenz) sind auch ein normaler Teil des Alterungsprozesses. Eindeutiger lässt sich die Wirkung des Alters auf HIV/AIDS in Afrika belegen; neben einem zweiten Spitzenwert für die HIV-Häufigkeit, der mit fortschreitendem Alter gekoppelt ist, beobachtet man bei älteren Menschen auch einen schnelleren Übergang von der HIV-Infektion zu AIDS.



HIV schnürt sich in der Zellkultur von einem Lymphozyten ab. © CDC

Der Tod ist unvermeidlich...

...aber mit einem gut in Schuss gehaltenen Immunsystem lässt er sich hinausschieben. Das Immunsystem, das uns gegen unzählige potentiell krankheitserregende Mikroorganismen schützt, hat nicht nur auf unsere Lebensdauer große Auswirkungen, sondern auch darauf, wie wohl wir uns

an unserem 80. Geburtstag und in der Zeit danach fühlen. Wir sind die Nutznießer verbesserter sanitärer Verhältnisse, Desinfektionsmethoden, Impfungen und Antibiotika, durch die sowohl die Häufigkeit der Infektionskrankheiten als auch die Zahl der von ihnen verursachten Todesfälle drastisch zurückgegangen ist; dennoch ist ein in seiner Funktion gestörtes - oder einfach weniger gut funktionierendes - Immunsystem für seinen „Besitzer“ nach wie vor eine große Gefahr. Wie können wir die Immunfunktion erhalten und Infektionskrankheiten bei älteren Menschen vorbeugen?

Impfungen wären ein guter Anfang - wenn sie ebenso wirksam wären wie bei jüngeren Menschen; der Influenza-Impfstoff beispielsweise hat bei Älteren nur eine Wirksamkeit von 30 bis 40 Prozent. Darüber hinaus steht gegen viele Krankheiten überhaupt kein Impfstoff zur Verfügung. Um unser Immunsystem jung zu erhalten, müssen wir einerseits mehr über den Alterungsprozess wissen und andererseits biologische Marker nachweisen, die zuverlässig zeigen, wie sich die Alterung auf das Immunsystem auswirkt, denn der Alterungsprozess verläuft von Mensch zu Mensch sehr unterschiedlich. Derzeit werden mehrere Methoden zur Regeneration der Immunfunktion erörtert. Eine davon ist eine Kalorienbeschränkung, das heißt eine Verminderung der mit der Nahrung aufgenommenen Kalorienzahl um 30 bis 50 Prozent; über die gesundheitlichen Auswirkungen einer solchen Einschränkung beim Menschen ist aber noch kaum etwas bekannt, und es ist fraglich, ob der vermutlich nur geringe Nutzeffekt eine derart extreme Selbstbeschränkung rechtfertigt. In der Diskussion ist auch die Verjüngung der zurückgebildeten Thymusdrüse durch die Behandlung mit Zytokinen und Hormonen; über eine Vergrößerung des Thymus und eine damit zusammenhängende Anregung der peripheren Immunantwort bei Menschen wurde zwar berichtet, über Nebenwirkungen ist aber noch kaum etwas bekannt.

Eines ist klar: Alterung ist mehr als nur die Summe verstärkter oder beeinträchtigter Immunmechanismen. Dennoch besteht die Hoffnung, dass man die an der Alterung der Immunantwort beteiligten Vorgänge entschlüsseln kann, so dass die wachsende Zahl derjenigen, die Glück haben und den 80. oder sogar den 90. Geburtstag feiern können, sich zunehmend nicht nur eines längeren Lebens, sondern auch einer verbesserten Lebensqualität erfreuen wird. Vielleicht ist es einfach das tägliche Glas Rotwein, das für ein gesundes Immunsystem den entscheidenden Unterschied ausmacht.



„Der Mann, der mit stetem Sehnen die Freude jedes neuen Frühlings erwartet...bemerkt nicht, dass er sich nach seiner eigenen Zerstörung sehnt.“ Leonardo da Vinci (Zeichnung und Notizbuch)

Weiterführende Literatur:

- K. Dorshkind, E. Montecino-Rodriguez, R.A.J. Signer, The ageing immune system: is it ever too old to become young again? *Nature Reviews Immunology* January 2009, 9: 57-62 | doi:10.1038/nri2471.
- G. Gavazzi, K.-H. Krause, Ageing and infection. *The Lancet Infectious Diseases*, November 2002, Vol. 2, Issue 11: 659-666.
- L. Ginaldi, M. Francesca Loreto, M. P. Corsi, M. Modesti, M. De Martinis, Immunosenescence and infectious diseases. *Microbes and Infection*. 2001, 3: 851-857.
- S. Giunta, Is inflammaging an auto[innate]immunity subclinical syndrome? *Immunity & Ageing* (online) 2006, 3:12. <http://www.immunityageing.com/content/3/1/12>
- I.E. Gjorup, A. Ronn, Malaria in elderly nonimmune travellers. *J Travel Med* 2002, 9: 91-93.
- C. Gomez, E.D. Boehmer, E. J. Kovacs, The aging innate immune system. *Current Opinion in Immunology* 2005, 17: 457-462.
- D. Lieberman, D. Lieberman, Management of respiratory infections in the elderly. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2003, Oct;1(3): 505-16.
- T.B.L. Kirkwood, Time of our lives. *EMBO reports* 2005, 6: S4-S8.
- K. Ohlsen, Jörg Hacker, Infections in the elderly. *International Journal of Medical Microbiology*. 4 March 2005, Vol. 294, Issue 8: 471-472.
- R. Ostan, L. Bucci, S. Salvioli, M. Scurti, E. Pini, D. Monit, C. Franceschi, Immunosenescence and Immunogenetics of Human Longevity. *NeuroImmunoModulation* 2008, 15: 224-240.
- J. Plowden, M. Renshaw-Hoelscher, C. Engleman, J. Katz, S. Sambhara, Innate immunity in aging: impact on macrophage function. *Aging Cell* 2004, 3: 161-167.
- C.W. Stratton, Infections in the Elderly. *IDN* 1985, 4(5): 33-36.
- G. Wick, P. Jansen-Dürr, P. Berger, I. Blasko, B. Gurbeck-Loebenstein, Diseases of aging. *Vaccine* 2000, 18: 1567-1583.
- E. Wollscheid-Lengeling, R.-J. Müller, R. Balling, K. Schughart, Maintaining Your Immune System - One Method for Enhanced Longevity. *Sci. Aging Knowl. Environ.*, 7 January 2004, Issue 1, p. pe2 | DOI: 10.1126/sageke.2004.1.pe2.
- World Health Organisation: <http://www.who.int/en/>
- Research highlights in the demography and economics of aging. "The future of human life expectancy: have we reached the ceiling or is the sky the limit?" March 2006 www.prb.org/pdf06/NIA_FutureofLifeExpectancy.pdf