

Altersbedingte Veränderungen des Immunsystems und mögliche Folgen für die Entstehung der Alzheimer-Krankheit

D. Herndler-Brandstetter, G. Pfister, B. Grubeck-Loebenstein

Institut für Biomedizinische Altersforschung der Österreichischen Akademie der Wissenschaften, Innsbruck

Zusammenfassung

Im Laufe des menschlichen Alterungsprozesses treten gravierende Veränderungen des Immunsystems auf, welche in ihrer Gesamtheit als Immunseneszenz bezeichnet werden. Die wichtigste dieser Veränderungen ist die zunehmende Involution des Thymus, des Reifungsorgans für T-Lymphozyten. Dies führt zu einer dramatischen Reduktion der Produktion naiver T-Zellen. Gleichzeitig findet eine Akkumulation von Effektor-T-Zellen statt, die große Mengen des entzündungsfördernden Zytokins Interferon- γ produzieren, was zu ubiquitären chronisch-entzündlichen Reaktionen sowie einer verminderten Produktion von Antikörpern führen kann. Durch die verminderte Produktion von Antikörpern durch B-Lymphozyten ergeben sich für Senioren eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Infektionskrankheiten und ein verminderter Impfschutz. Das ubiquitäre unterschwellige Entzündungsgeschehen dürfte bei der Entstehung und der Progredienz der Alzheimer-Krankheit eine wesentliche Rolle spielen. Dieser Artikel soll die wichtigsten altersbedingten Veränderungen des Immunsystems sowie deren Auswirkungen auf die Alzheimer-Krankheit zusammenfassen. Ferner soll aufgezeigt werden, wie Immuntherapie für die Vorbeugung bzw. Behandlung der Demenz eingesetzt werden kann.

Schlüsselwörter: Immunsystem, Altern, Alzheimer-Krankheit

Age-related changes in the immune system and their impact on the development and progression of Alzheimer's disease

D. Herndler-Brandstetter, G. Pfister, B. Grubeck-Loebenstein

Abstract

The immune system is subjected to tremendous changes during human aging, a process referred to as immunosenescence. One of the most prominent changes is the involution of the thymus, the maturation organ for T-lymphocytes. This leads to a dramatic reduction in the production of naive T-cells. It is accompanied by an accumulation of effector T-cells, which produce high amounts of the proinflammatory cytokine gamma interferon. This leads to ubiquitous chronic-inflammatory processes and a reduced production of antibodies by B-lymphocytes. The reduced production of antibodies causes a decreased protective effect of vaccinations and a higher susceptibility to infectious diseases in the elderly. The high inflammatory background represents another health risk in elderly persons, as it has been found to exacerbate the functional pathology and disease-course of age-related disorders such as Alzheimer's disease. The present article is intended to summarize the most prominent age-related changes within the immune system and their impact on Alzheimer's disease. It also outlines how immunotherapy may be used to prevent and treat dementia.

Key words: immune system, aging, Alzheimer's disease

© Hippocampus Verlag 2004

Einleitung

Zu Beginn des 21. Jahrhunderts stellt der weltweit geschätzte Anstieg der Bevölkerungsgruppe 60+ von 600 Millionen (im Jahr 2000) auf etwa 1,2 Milliarden Menschen (im Jahr 2025) eine enorme medizinische und sozioökonomische Herausforderung für unsere Gesellschaft dar. Eines der bedeutsamsten klinischen Probleme älterer Menschen ist das gehäufte Auftreten und der schwerwiegendere Krankheitsverlauf von Infektionserkrankungen [20]. Dies ist auf eine Abnahme der Funktion des Immunsystems, die so genannte Immunseneszenz, zurückzuführen [23]. Das Center for Disease Control and Prevention (CDC) führte bei den häufigsten Todesursachen 2001 in den USA Influenza und Pneumonie an fünfter Stelle an. Betroffen waren vor allem Kinder (bis 9 Jahre) und alte Menschen (65+) [1]. Eine weitere Studie über die Mortalität bei Infektionskrankheiten demonstrierte einen 25%igen Anstieg der Mortalität bei den über 65jährigen zwischen 1980 und 1992 [38]. Forschungsarbeiten der letzten Dekade zeigten zudem, dass ein für das Altern typischer chronisch-inflammatorischer Hintergrund eine Rolle bei altersassoziierten Erkrankungen wie der Alzheimer-Krankheit [4, 6], der Arteriosklerose [46] und der rheumatoiden Arthritis [49, 50] spielt. Vor diesem Hintergrund ist es das Anliegen dieses Artikels, die wichtigsten Auswirkungen der multifaktoriellen altersbedingten Veränderungen des Immunsystems und deren Bedeutung für Morbus Alzheimer zu erläutern.

Altersbedingte Veränderungen der Immunreaktion

Die Immunreaktion und die Involution des Thymus

Wird ein Organismus mit einem Pathogen konfrontiert, so treten spezifische und unspezifische Immunreaktionen in Kraft. Da die unspezifische Immunreaktion vom Altern nur wenig betroffen ist, wird hier ausschließlich auf spezifische Immunreaktionen eingegangen. Die zellulären Interaktionen, die während einer spezifischen Immunreaktion

ablaufen, sind in Abb. 1 dargestellt. Ein Pathogen wird von sogenannten antigenpräsentierenden Zellen (APC), wie dendritischen Zellen, Monozyten oder auch B-Zellen, phagozytiert und prozessiert. Eiweißmoleküle werden hierbei in kleine Peptide gespalten. Diese binden dann an »major histocompatibility complex« (MHC)-Moleküle, und der Komplex wird an der Oberfläche der Zelle gegenüber T-Lymphozyten (= T-Zellen) präsentiert. T-Zellen erkennen den MHC/Antigenkomplex mittels ihres spezifischen T-Zell-Rezeptors (TCR). Dies führt zur T-Zell-Aktivierung, was der T-Zelle ermöglicht, Effektorfunktionen auszuüben. Je nach T-Zell-Subtyp werden unterschiedliche Funktionen ausgeübt. So stimulieren z.B. die sogenannten Helfer-T-Zellen B-Lymphozyten (= B-Zellen), wodurch diese zu Plasmazellen differenzieren und Antikörper produzieren. Zytotoxische T-Zellen können virusinfizierte Zellen oder Tumorzellen eliminieren. Die T-Zell-Aktivierung ist auch eine Voraussetzung für das immunologische Gedächtnis.

Entsprechend den oben geschilderten Zusammenhängen spielen die T-Zellen für das Zustandekommen von Immunreaktionen eine wesentliche Rolle. Gerade diese Zellen sind jedoch während des normalen Alterungsprozesses wesentlichen Änderungen unterworfen. Besonders problematisch in diesem Zusammenhang ist die Tatsache, dass sich das T-Zell-Reifungsorgan, der Thymus, schon früh zurückbildet. Bereits im Alter von etwa 40 Jahren haben sich Mark und Rinde beträchtlich zurückgebildet [17]. Ab dem 50. Lebensjahr ist nur wenig Residualgewebe vorhanden, und die T-Zell-Reifung ist dann nur mehr in sehr eingeschränktem Maße möglich. Dies bedeutet, dass im Alter keine »neuen« T-Zellen produziert werden können, sondern dass der Organismus auf das in der Jugend entstandene Repertoire angewiesen ist [23]. In der Jugend gereifte T-Zellen können in lymphatischen Organen wie den Lymphknoten oder der Milz jahrelang überleben. Durch wiederholte Antigen-Stimulierung werden allerdings bestimmte Immunzellen wiederholt aktiviert, woraufhin diese ihre Eigenschaften ändern. So kommt es im Lauf des Lebens zu charakteristischen phänotypischen und funktionellen Veränderungen im Bereich des T-Zell-Repertoires [18, 23, 37].

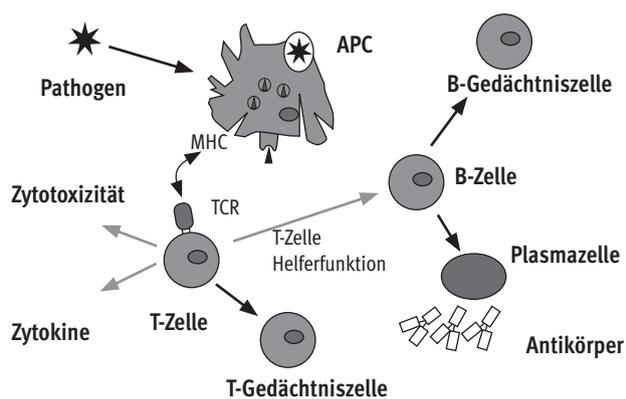


Abb. 1: Schematische Darstellung der zellulären Interaktionen, die während einer spezifischen Immunreaktion stattfinden. Details siehe Text.

Altersabhängige Veränderungen im T-Zell-Repertoire und funktionelle Konsequenzen

Während ein Kind nach seiner Geburt normalerweise ausschließlich sogenannte naive T-Zellen hat, die noch niemals mit Antigen in Kontakt waren, entstehen schon bald danach im Rahmen der ersten Antigen-Expositionen (meist Impfungen) aus naiven T-Zellen Effektor- bzw. Gedächtnis-T-Zellen. Nach ihrem Zytokinproduktionsmuster unterscheidet man Typ 1 und Typ 2 Effektor-T-Zellen. Typ 1-Zellen produzieren Interferon(IFN)- γ und Tumornekrosefaktor(TNF)- α , Typ 2-Zellen Interleukin(IL)-4 und IL-5. Bei Neugeborenen sind Typ 2 T-Zellen relativ häufig. Erst später stellt sich ein Gleichgewicht zwischen Typ 1 und Typ 2 T-Zellen ein. Dieses ändert sich allerdings im späteren Leben, indem es meist zunehmend zur Anreicherung IFN- γ -produzierender Effek-

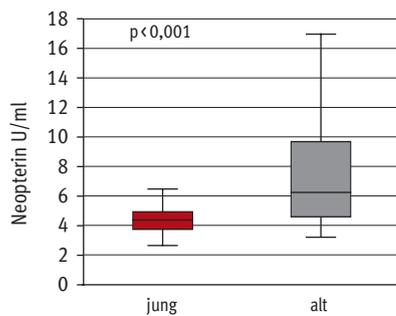


Abb. 2: Die Neopterinproduktion ist ausschließlich durch Interferon(IFN)- γ induzierbar. Die Serumkonzentration von Neopterin ist ein guter indirekter Parameter für den Ganzkörpergehalt an IFN- γ . Die Abbildung stellt einen Vergleich der Serumneopterinkonzentration in der Jugend und im Alter dar. Die Daten sind in Form von »Box-and-Whisker plots« dargestellt. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test. Modifiziert nach [21].

torzellen kommt. Diese Zellen können weder IL-2 noch Typ 2-Zytokine produzieren [14, 30]. In Kultur wachsen sie nicht, sind jedoch sehr resistent gegenüber Noxen. »Senescente« IFN- γ -produzierende T-Zellen kommen im Alter in Form von großen expandierten Klonen vor, die das T-Zell-Repertoire dominieren.

Durch die zunehmende Zahl IFN- γ produzierender »seneszenten« T-Zellen im Alter steigt auch der Gesamtkörpergehalt an Interferon- γ kontinuierlich. Dies ist unter anderem daraus ersichtlich, dass die Serumkonzentration von Neopterin, eines Monozytenproduktes, dessen Produktion ausschließlich durch IFN- γ induzierbar ist, im Alter stets höher ist als in der Jugend (Abb. 2) [15, 33]. Dies hat eine große Zahl funktioneller Konsequenzen, von denen zwei hervorgehoben werden sollen, die von besonderer klinischer Relevanz sind. Ein hoher IFN- γ -Spiegel bewirkt eine chronische Stimulation monozytärer Zellen. Die Folge davon ist die Ausbildung einer anhaltenden Entzündungsreaktion, die praktisch alle Organe betrifft. In den letzten Jahren wurde zunehmend klar, dass eine solche Entzündungsreaktion die Entwicklung altersassoziierter Erkrankungen beschleunigt und verstärkt [18, 23, 37].

Eine weitere Folge der chronisch erhöhten IFN- γ Produktion ist die verminderte Produktion sogenannter Typ 2-Zytokine wie IL-4 und IL-5 durch T-Zellen. Letztere sind aber für die Stimulation von B-Zellen und in der Folge für die Produktion von Antikörpern unbedingt erforderlich. Die Antikörperproduktion im Alter ist somit vermindert. Dies führt zu einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber Infektionskrankheiten und einem verminderten Impfschutz im Alter [23].

Rolle des Immunsystems bei der Entwicklung der Alzheimer-Krankheit

Von der Alzheimer-Krankheit (AK), der häufigsten Form von Demenz im Alter, sind derzeit ungefähr 13 Millionen Menschen weltweit betroffen. Das Alter stellt dabei den wichtigsten Risikofaktor dar. Ungefähr 90% dieser Menschen sind an der Spätform der AK (über 70 Jahre) erkrankt

[44]. Dem derzeitigen Wissensstand entsprechend spielt eine Störung im Metabolismus des Amyloid- β Vorläuferproteins (β APP) in der Pathogenese der Erkrankung eine wesentliche Rolle [34, 45]. Aggregiertes Amyloid- β ($A\beta$) ist sowohl in vitro als auch in vivo toxisch, da es die DNA schädigt, Apoptose verursacht und extrazellulär mechanischen Stress auf Axone ausübt, was den neuronalen Tod weiter beschleunigt [36, 47]. Man vermutet, dass die Störung im Metabolismus des β APP bereits 10–20 Jahre vor den ersten Anzeichen von klinischen Symptomen kognitiver Beeinträchtigung auftritt. Während dieser Zeit wird das Gehirn mit einer steigenden Menge an toxischen $A\beta$ Peptiden konfrontiert, was zur Aktivierung einer sowohl unspezifischen (angeborenen) als auch spezifischen (erworbenen) Immunreaktion führt.

Die Rolle des unspezifischen Immunsystems

$A\beta$ und andere Proteine, die in senilen Plaques von Patienten mit AK vorkommen, sind Auslöser einer starken unspezifischen Immunantwort. Dies ist insofern problematisch, als die chronische Aktivierung des unspezifischen Immunsystems zwar nicht zur Elimination der Noxe, der Amyloid-Plaques, führt, es aber durch den chronischen Eliminationsversuch zur kontinuierlichen Produktion toxischer Metabolite kommt.

Chronisch aktivierte Mikrogliazellen, welche im ZNS die Rolle von peripheren Makrophagen spielen, und Astrozyten können dann benachbarte Neurone durch Freisetzung hochtoxischer Produkte wie Sauerstoffradikale, inflammatorische Zytokine, proteolytische Enzyme, Komplementfaktoren und exzitatorische Aminosäuren töten [41]. Die chronische Aktivierung des Komplementsystems führt zur Produktion von Anaphylatoxinen und Opsoninen [7], welche für die Entstehung einer chronischen Entzündung im Gehirn von Patienten mit AK wesentlich sind. Auch proinflammatorische Zytokine wie TNF- α , IL-1 β und IL-6 können direkt toxische Effekte aufweisen, wenn sie chronisch in hohen Konzentrationen freigesetzt werden [28]. Diese Zytokine können dann in Kombination mit IFN- γ die Produktion von $A\beta$ Peptiden stimulieren [5, 19]. Entzündungsfördernde Zytokine vermindern zusätzlich die Freisetzung des neuroprotektiven sekretorischen α APP [5]. Interessanterweise wird die β APP Expression von denselben zytokinabhängigen Transkriptionsfaktoren gesteuert, die auch für die Expression der meisten Akutphase-Proteine verantwortlich sind [16]. Akutphase-Proteine binden an $A\beta$, was die fibrilläre Anordnung von $A\beta$, also den pathologischen Prozess, weiter fördert [9]. Die oligomere und fibrilläre Anordnung von $A\beta$ ist sowohl für die Neurotoxizität als auch für die entzündungsfördernden Eigenschaften des Peptids entscheidend. Die durch die Anwesenheit von aggregiertem Amyloid stimulierte chronische Freisetzung von entzündungsfördernden Zytokinen im Gehirn begünstigt also im Sinn eines Circulus vitiosus die Entstehung weiterer $A\beta$ -Fibrillen.

Entzündungshemmende Pharmaka

Chronische Entzündungsvorgänge stellen also einen wesentlichen Faktor bei der Entstehung der Amyloidüberproduktion, der Neurodegeneration und schließlich des klinischen Bildes der Demenz dar. Diese Erkenntnis führte zu der Strategie, entzündungshemmende Medikamente bei Patienten mit AK einzusetzen. Basierend auf dem Ergebnis epidemiologischer Studien, dass nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) das Risiko, an AK zu erkranken, vermindern und den Beginn der Erkrankung hinauszögern [8, 26], wurden zahlreiche entzündungshemmende Pharmaka bezüglich ihres potentiellen Einflusses auf den Abbau von β APP und die Produktion von β A β Peptiden untersucht.

Eine gemeinsame Eigenschaft vieler NSAR besteht in der Inhibition von Zyklooxygenase (COX) und der daraus folgenden Verminderung der Produktion von Prostaglandinen (PG), insbesondere von PG-E₂. Ibuprofen, Flurbiprofen, Indometacin und Sulindac vermindern in hohen Dosen auch die Produktion von β A β_{42} durch Hemmung der APP-Spaltung durch die γ -Sekretase, ohne die Beteiligung von COX [13, 48]. Ibuprofen vermindert ferner die zytokininduzierte β A β Produktion in Neuronen und Astrozyten [3]. Niedrige Dosen von Ibuprofen können außerdem durch Reduktion der COX-vermittelten PG-E₂ Produktion negativ auf die Produktion von β A β_{40} und β A β_{42} einwirken [39]. Allerdings gilt es hier zu beachten, dass, wie sich kürzlich herausstellte, die Verwendung von NSAR mit einer erhöhten Inzidenz von Hypertonie, Ödemen und Herzinsuffizienz verbunden sein kann. Die Zulassung selektiver COX-2-Inhibitoren wie Rofecoxib (Vioxx®) im Jahr 1999 sollte diese und gastrointestinale Nebenwirkungen, verursacht durch die Hemmung von COX-1, reduzieren. Aktuelle Ergebnisse aus der frühzeitig abgebrochenen dreijährigen APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on VIOXX)-Studie zeigen allerdings, dass Rofecoxib das Risiko von kardiovaskulären Ereignissen, wie Herzinfarkt und Schlaganfall, erhöht [12, 25, 32]. Rofecoxib, das gegen Arthritis und Akutschmerzen eingesetzt wurde, ist daraufhin im September 2004 von Merck weltweit vom Markt genommen worden.

Die Rolle des spezifischen Immunsystems

Lösliche β A β Peptide können die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Dies ermöglicht den Abbau von im Gehirn produzierten β A β in der Peripherie. Dieser Mechanismus des peripheren Katabolismus von β A β [10, 11, 39] kann prinzipiell der Akkumulation toxischer Metabolite im Gehirn entgegenwirken. Bei der spezifischen Immunreaktion gegen β A β wird zunächst das Peptid von APC endozytiert, aufbereitet und an MHC-Moleküle gebunden den T-Zellen präsentiert (Abb. 3). Dendritische Zellen, der effektivste Typ unter den APC, können Amyloid sogar in seiner aggregierten Form endozytieren [43]. Die Präsentation von Antigen gegenüber CD4⁺ Helfer-T-Zellen führt zur Stimulierung von B-Zellen und zur Produktion von β A β -spezifischen Auto-Antikörpern. Zur gleichen Zeit können auch β A β -spezifische Typ-1 CD4⁺

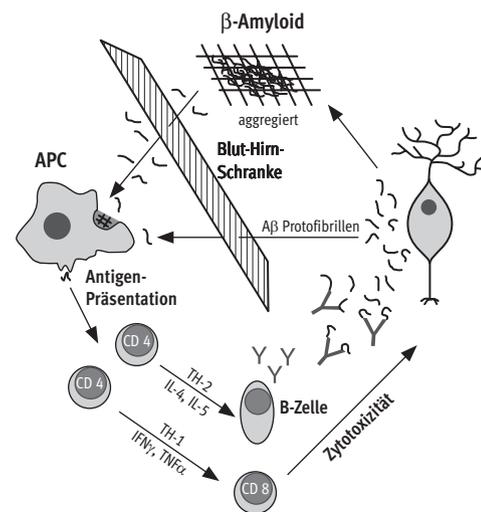


Abb. 3: Schematische Darstellung der spezifischen (erworbenen) Immunreaktion gegenüber β A β . β A β wird von sogenannten antigenpräsentierenden Zellen (APC) den CD4⁺ Helfer-T-Lymphozyten (Th) präsentiert. Die Th können Zytokine wie IL-4 und IL-5 produzieren und B-Zellen zur Antikörperproduktion anregen. Die Antikörper binden dann an β A β und unterstützen dessen Eliminierung. Auch Typ-1 Helfer-T-Lymphozyten (Th1) und zytotoxische CD8⁺ T-Lymphozyten können aktiviert werden. Sie produzieren IFN- γ und TNF- α und können Zellen mit einer Überproduktion von β A β eliminieren. Modifiziert nach [28].

Helfer-T-Zellen aktiviert werden, die Zytokine wie IFN- γ und TNF- α produzieren. Die Typ-1 CD4⁺ Helfer-T-Zellen stimulieren zytotoxische CD8⁺ T-Zellen, welche schließlich Zellen mit einer Überproduktion von β A β eliminieren können.

Aktive und passive Immunisierung gegen β A β

Obwohl die Möglichkeit der Prävention und Behandlung der AK durch Immunisierung gegen β A β bereits 1998 diskutiert wurde [29], ermöglichte erst die Entwicklung transgener Mäuse mit einer ausgeprägten β A β -Amyloidose im Gehirn die experimentelle Testung des Konzepts einer β A β -Impfung. Der Mechanismus dieser Impfung ist in Abb. 4 dargestellt. Im Versuchstier führte die Immunisierung mit löslichem β A β_{40} zu einer deutlichen Abnahme der zerebralen Amyloidablagerungen und zu einer Verbesserung der kognitiven Leistungen [27, 31, 42]. Intensive Forschung zeigte, dass die Wirkung der Immunisierung im wesentlichen auf der erhöhten Produktion β A β -spezifischer Antikörper basiert, welche an β A β -Peptid binden und es in der Folge eliminieren könnten. Ferner aktivieren β A β -spezifische Antikörper Mikrogliazellen, die dann in der Lage sind, β A β in löslicher oder aggregierter Form zu phagozytieren und abzubauen. Auch eine passive Immunisierung mit β A β -spezifischen Antikörpern führte bei Mäusen zu einer Abnahme der zerebralen Amyloidose [2].

Aufgrund der beeindruckenden Ergebnisse der β A β -Impfung in der transgenen Maus wurden ungewöhnlich rasch Versuche am Menschen begonnen. Trotz prinzipieller Bedenken mancher Autoren [22] wurden im Jahr 2001 375 Patienten

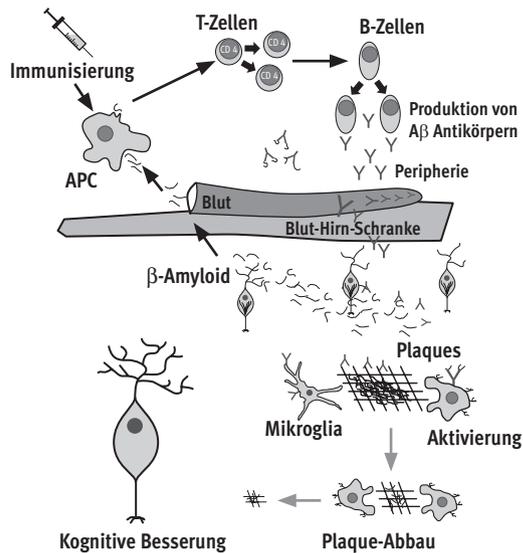


Abb. 4: Schematische Darstellung des Mechanismus der A β -Impfung. Durch die Impfung mit A β wird eine spezifische Immunreaktion eingeleitet. Nach der Aufnahme von A β durch antigenpräsentierende Zellen (APC) wird A β gegenüber Helfer-T-Zellen (CD4⁺) präsentiert. Die Aktivierung von T-Zellen führt zur Produktion von A β -spezifischen Antikörpern durch B-Zellen. Spezifische Antikörper bilden mit A β Antigen-Antikörper-Komplexe und stimulieren somit den Abbau von A β . Diese Reaktion findet in der Peripherie statt. Da zwischen der Menge von A β im Gehirn und in der Peripherie ein dynamisches Gleichgewicht besteht, führt eine periphere Senkung von A β auch zu einer Verminderung von A β im Gehirn. Gleichzeitig können A β -spezifische Antikörper die Blut-Hirn-Schranke durchdringen und Mikrogliazellen aktivieren. Diese phagozytieren in der Folge A β -Aggregate. Dadurch können auch bereits vorhandene Plaques eliminiert werden. Die Verminderung der A β -Gesamtmenge im Gehirn führt in der Folge zu einer kognitiven Besserung. Modifiziert nach [4].

mit leichter AK im Rahmen einer multizentrischen Studie bis zu vier Mal mit der fibrillären Form von A β_{42} geimpft. Die Studie musste allerdings im März 2002 abgebrochen werden, da 17 der geimpften Patienten an einer Meningoenzephalitis erkrankten.

Diese Impfnebenwirkung war offensichtlich nicht auf eine, gegen endogenes A β oder sein Vorläuferprotein gerichtete, humorale Autoimmunreaktion zurückzuführen, da die von geimpften Patienten produzierten Antikörper nur mit Plaque-assoziiertem, nicht aber mit ungebundenem A β reagierte und auch keine Bindung an das β APP aufwies [24]. Erst eine rezente Publikation, die über die Autopsie einer mit A β -immunisierten Patientin berichtet, die nach der Impfung Symptome einer Meningoenzephalitis aufwies, brachte neue Erkenntnisse [35]. Ähnlich wie bei den mit A β -immunisierten Mäusen war die Zahl der A β -Plaques im Gehirn der 72-jährigen Patientin, die aufgrund einer Lungenembolie verstorben war, deutlich niedriger als bei unbehandelten Kontrollpersonen. Auffallend waren auch das Fehlen von Plaque-assoziierten dystrophen Neuriten und das häufige Vorkommen von Amyloid-beladenen Mikrogliazellen. Die Zahl der neurofibrillären Bündel, die aus dem hyperphosphorylierten Protein Tau bestehen und gut mit dem Grad der kognitiven Beeinträchtigung korrelieren, war allerdings

unverändert. Im Vordergrund des pathologischen Bildes stand eine T-lymphozytäre Meningoenzephalitis.

Diese Ergebnisse zeigen, dass eine Immunisierung mit A β beim Menschen eine ähnliche Wirkung auf die Amyloid-Ablagerungen im Gehirn hat wie im Mausmodell der AK. Im Unterschied zur Maus scheint aber zumindest der bislang beim Menschen verwendete Vakzintyp eine exzessive T-lymphozytäre Aktivierung zu bewirken, durch die es zu lebensbedrohlichen Krankheitssymptomen im Sinn einer Meningoenzephalitis kommen kann.

Zusammenfassend muss betont werden, dass der Misserfolg des experimentell bei Menschen angewandten A β -Impfstoffes nicht als Misserfolg der gesamten Immuntherapie gegen die AK zu bewerten ist. Vielmehr zeigte sich einmal mehr, dass Experimente an einem Tiermodell nicht unkritisch in ein humanes System umsetzbar sind. Weitere intensive Forschung wäre nötig gewesen, um eine beim Menschen bedenkenlos einsetzbare Impfstoffformulierung für die aktive Immunisierung zu entwickeln. Umso bedauerlicher ist die Tatsache, dass ein potentiell revolutionärer Ansatz zur Behandlung der AK verfrüht in eine klinische Studie eingebracht wurde. Durch das Scheitern des Experiments wurden große Hoffnungen in der breiten Bevölkerung möglicherweise unnötigerweise vernichtet. Erst die Zukunft wird weisen, ob es gelingen wird, ausreichendes Vertrauen in ein neues, verbessertes Präparat für die aktive Impfung oder in passive Immunisierungsschemata aufzubauen.

Schlussfolgerungen

Zusammenfassend ist festzustellen, dass durch das Nachlassen der Immunfunktion im Alter Senioren häufig und schwer an Infektionskrankheiten erkranken, nach Impfungen schlecht geschützt sind und chronische Entzündungsprozesse aufweisen. Letztere könnten bei der Entstehung und der Progredienz der Alzheimer-Krankheit eine Rolle spielen. Weiterführende Forschung über die Ursachen der altersspezifischen Veränderungen des Immunsystems könnten in Zukunft eine Verbesserung der Situation durch noch gezieltere immunregulatorische Maßnahmen ermöglichen. Dies könnte die Behandlung altersassoziierter chronisch-entzündlicher Erkrankungen maßgeblich beeinflussen.

Literatur

1. Anderson RN, Smith BL: Deaths: Leading Causes for 2001. National Vital Statistics Reports 2003; 52: 13-15
2. Bard F, Cannon C, Barbour R, Burke RL, Games D, Grajeda H, Guido T, Hu K, Huang J, Johnson-Wood K, Khan K, Kholodenko D, Lee M, Lieberburg I, Motter R, Nguyen M, Soriano F, Vasquez N, Weiss K, Welch B, Seubert P, Schenk D, Yednock T: Peripherally administered antibodies against amyloid beta-peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease. *Nat Med* 2000; 6: 916-9
3. Blasko I, Apostal A, Boeck G, Hartmann T, Grubeck-Loebenstein B, Ransmayr G: Ibuprofen decreases cytokine-induced amyloid beta production in neuronal cells. *Neurobiol Dis* 2001; 8: 1094-1101
4. Blasko I, Grubeck-Loebenstein B: Role of the immune system in the pathogenesis, prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2003; 20: 101-113

5. Blasko I, Marx F, Steiner E, Hartmann T, Grubeck-Loebenstern B: TNF α plus IFN γ induce the production of Alzheimer β -amyloid peptides and decrease the secretion of APPs. *FASEB J* 1999; 12: 1135-1142
6. Blasko I, Stampfer-Kountchev M, Robatscher P, Veerhuis R, Eikelenboom P, Grubeck-Loebenstern B: How chronic inflammation can affect the brain and support the development of Alzheimer's disease in old age: the role of microglia and astrocytes. *Aging Cell* 2004; 3: 169-176
7. Bradt BM, Kolb WP, Cooper NR: Complement-dependent proinflammatory properties of the Alzheimer's disease beta-peptide. *J Exp Med* 1998; 188: 431-438
8. Broe GA, Grayson DA, Creasey HM, Waite LM, Casey BJ, Bennett HP, Brooks WS, Halliday GM: Anti-inflammatory drugs protect against Alzheimer disease at low doses. *Arch Neurol* 2000; 57: 1586-1591
9. Castillo GM, Cummings JA, Ngo C, Yang W, Snow AD: Novel purification and detailed characterization of perlecan isolated from the Engelbreth-Holm-Swarm tumor for use in an animal model of fibrillar A beta amyloid persistence in the brain. *J Biochem (Tokyo)* 1996; 120: 433-444
10. DeMattos RB, Bales KR, Cummins DJ, Dodart JC, Paul SM, Holtzman DM: Peripheral anti-A beta antibody alters CNS and plasma A beta clearance and decreases brain A beta burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 8850-8855
11. DeMattos RB, Bales KR, Cummins DJ, Paul SM, Holtzman DM: Brain to plasma amyloid-beta efflux: a measure of brain amyloid burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Science* 2002; 295: 2264-2267
12. Editorial: Vioxx: an unequal partnership between safety and efficacy. *Lancet* 2004; 364: 1287-1288
13. Eriksen JL, Sagi SA, Smith TE, Weggen S, Das P, McLendon DC, Ozols VV, Jessing KW, Zavitz KH, Koo EH, Golde TE: NSAIDs and enantiomers of flurbiprofen target gamma-secretase and lower Abeta 42 in vivo. *J Clin Invest* 2003; 112: 440-449
14. Flurkey K, Stadecker M, Miller RA: Memory T lymphocyte hyporesponsiveness to non-cognate stimuli: A key factor in age-related immunodeficiency. *Eur J Immunol* 1992; 22: 931-935
15. Frick B, Schroecksnadel K, Neurauder G, Leblhuber F, Fuchs D: Increasing production of homocysteine and neopterin and degradation of tryptophan with older age. *Clin Biochem* 2004; 37: 684-687
16. Ge YW, Lahiri DK: Regulation of promoter activity of the APP gene by cytokines and growth factors: implications in Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 2002; 973: 463-467
17. George AJ, Ritter MA: Thymic involution with ageing: obsolescence or good housekeeping? *Immunol Today* 1996; 17: 267-272
18. Globerson A: T lymphocytes and aging. *Int Arch Allergy Imm* 1995; 107: 491-497
19. Goldgaber D, Harris HW, Hla T, Maciag T, Donnelly RJ, Jacobsen JS, Vitek MP, Gajdusek DC: Interleukin 1 regulates synthesis of amyloid beta-protein precursor mRNA in human endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 7606-7610
20. Gravenstein S, Fillit H, Ershler WB: Clinical Immunology of Aging. In: Tallis R, Fillit H, Brocklehurst JC (eds): *Geriatric Medicine and Gerontology*. 1998, 109-121
21. Grubeck-Loebenstern B: Immunologie und Impfungen im Alter. In: Böhm F, Rhomberg HP, Weber E (eds): *Grundlagen der Geriatrie*. Wien, 1. Auflage, 48-52
22. Grubeck-Loebenstern B, Blasko I, Marx I, Trieb I: Immunization with beta-amyloid: could T-cell activation have a harmful effect? *Trends Neurosci* 2000; 23: 114
23. Grubeck-Loebenstern B, Wick G: The Aging of the Immune System. *Adv Immunol* 2002; 80: 243-283
24. Hock C, Konietzko U, Papassotiropoulos A, Wollmer A, Streffer J, Von Rotz RC, Davey G, Moritz E, Nitsch RM: Generation of antibodies specific for beta-amyloid by vaccination of patients with Alzheimer disease. *Nat Med* 2002; 8: 1270-1275
25. <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/safety04.htm#vioxx>
26. in t'Veld BA, Ruitenberga A, Hofman A, Launer LJ, van Duijn CM, Stijnen T, Breteler MM, Stricker BH: Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2001; 1515-1521
27. Janus C, Pearson J, McLaurin J, Mathews PM, Jiang Y, Schmidt SD, Chishti MA, Horne P, Heslin D, French J, Mount HT, Nixon RA, Mercken M, Bergeron C, Fraser PE, St George-Hyslop P, Westaway D: A beta peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000; 408: 979-982
28. Jeohn GH, Kong LY, Wilson B, Hudson P, Hong JS: Synergistic neurotoxic effects of combined treatments with cytokines in murine primary mixed neuron/glia cultures. *J Neuroimmunol* 1998; 85: 1-10
29. Marx F, Blasko I, Pavelka M, Grubeck-Loebenstern B: The possible role of immune system in Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* 1998; 33: 871-881
30. Miller RA: Age-associated decline in precursor frequency for different T cell-mediated reactions, with preservation of helper or cytotoxic effect per precursor cell. *J Immunol* 1984; 132: 63-68
31. Morgan D, Diamond DM, Gottschall PE, Ugen KE, Dickey C, Hardy J, Duff K, Jantzen P, DiCarlo G, Wilcock D, Connor K, Hatcher J, Hope C, Gordon M, Arendash GW: A beta peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000; 408: 982-985
32. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ: Risk of Cardiovascular Events Associated With Selective COX-2 Inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954-959
33. Murr C, Hainz U, Asch E, Berger P, Jenewein B, Saurwein-Teissl M, Grubeck-Loebenstern B, Fuchs D: Association of increased neopterin production with decreased humoral immunity in the elderly. *Exp Gerontol* 2003; 38: 583-587
34. Naslund J, Haroutunian V, Mohs R, Davis KL, Davies P, Greengard P, Buxbaum JD: Correlation between elevated levels of amyloid beta-peptide in the brain and cognitive decline. *JAMA* 2000; 283: 1571-1577
35. Nicoll JA, Wilkinson D, Holmes C, Steart P, Markham H, Weller RO: Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. *Nat Med* 2003; 9: 448-452
36. Paradis E, Douillard H, Koutroumanis M, Goodyer C, LeBlanc A: Amyloid beta peptide of Alzheimer's disease downregulates Bcl-2 and upregulates bax expression in human neurons. *J Neurosci* 1996; 16: 7533-7539
37. Pawelec G, Effros RB, Caruso C, Remarque E, Barnett Y, Solana R: T cells and aging. *Front Bioscience* 1999; 4D: 216-269
38. Pinner RW, Teutsch SM, Simonsen L, Klug LA, Graber JM, Clarke MJ, Berkelman R: Trends in infectious diseases mortality in the United States. *J Am Med Assoc* 1996; 275: 189-193
39. Poduslo JF, Curran GL, Haggard JJ, Biere AL, Selkoe DJ: Permeability and residual plasma volumen of human, Dutch variant, and rat amyloid beta-protein 1-40 at the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis* 1997; 4: 27-34
40. Quin W, Ho L, Pompl PN, Peng Y, Zhao Z, Xiang Z, Robakis NK, Shioi J, Suh J, Pasinetti GM: Cyclooxygenase (COX)-2 and COX-1 potentiate beta-amyloid peptide generation through mechanisms that involve gamma-secretase activity. *J Biol Chem* 2003; 278: 50970-50977
41. Rogers J, Strohmeier R, Kovelowski CJ, Li R: Microglia and inflammatory mechanisms in the clearance of amyloid beta peptide. *Glia* 2002; 40: 260-269
42. Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, Guido T, Hu K, Huang J, Johnson-Wood K, Khan K, Kholodenko D, Lee M, Liao Z, Lieberburg I, Motter R, Mutter L, Soriano F, Shopp G, Vasquez N, Vandever C, Walker S, Wogulis M, Yednock T, Games D, Seubert P: Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999; 400: 173-177
43. Schmitt TL, Steger MM, Pavelka M, Grubeck-Loebenstern B: Interactions of the Alzheimer beta amyloid fragment (25-35) with peripheral blood dendritic cells. *Mech Ageing Dev* 1997; 94: 223-232
44. Selkoe DJ: Clearing the brain's amyloid cobwebs. *Neuron* 2001; 32: 177-180
45. Selkoe DJ: The origins of Alzheimer disease: a is for amyloid. *JAMA* 2000; 283: 1615-1617
46. Shoenfeld Y, Sherer Y, Harats D: Artherosclerosis as an infectious, inflammatory and autoimmune disease. *Trends Immunol* 2001; 22: 293-295
47. Vickers JC, Dickson TC, Adlard PA, Saunders HL, King CE, McCormack G: The cause of neuronal degeneration in Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol* 2000; 60: 139-165
48. Weggen S, Eriksen JL, Das P, Sagi SA, Wang R, Pietrzik CU, Findlay KA, Smith TE, Murphy MP, Bulter T, Kang DE, Marquez-Sterling N, Golde TE, Koo EH: A subset of NSAIDs lower amyloidogenic Abeta42 independently of cyclooxygenase activity. *Nature* 2001; 414: 212-216
49. Weyand CM, Fulbright JW, Goronzy JJ: Immunosenescence, autoimmunity and rheumatoid arthritis. *Exp Gerontol* 2003; 38: 833
50. Whitacre CC: Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol* 2001; 2: 777-780

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. B. Grubeck-Loebenstern
 Institut für Biomedizinische Altersforschung
 Österreichische Akademie der Wissenschaften
 Rennweg 10
 A-6020 Innsbruck
 E-Mail: beatrix.grubeck@oeaw.ac.at