

Inflammaging vorbeugen

Strategien gegen das Entzündungsaltern | Philipp Gebhardt

Mit steigendem Alter sind zunehmend höhere Konzentrationen von Entzündungsmarkern nachweisbar. Es kommt vermehrt zu subklinischen Entzündungen („Inflammaging“), die zum Alterungsprozess und zur Entstehung alterstypischer Erkrankungen wie Atherosklerose, Alzheimer-Demenz und Diabetes Typ 2 beitragen. Charakteristisch ist dabei eine chronische Aktivierung des angeborenen Immunsystems, bei der Makrophagen eine zentrale Rolle spielen.

Mit zunehmendem Alter verändert sich die Balance zwischen den verschiedenen Zelltypen des Immunsystems. Während die Aktivität der adaptiven, also gegen spezifische Krankheitserreger gerichteten Immunabwehr abnimmt, nimmt die Aktivität des unspezifischen, angeborenen Immunsystems zu. Es werden vermehrt entzündungsförderliche Botenstoffe wie Prostaglandin E2, Interleukin-6 (IL-6), und TNF-α produziert, die Immunzellen dazu anregen, verstärkt freie Radikale zu bilden. Diese aggressiven Sauerstoffverbindungen tragen bei einer physiologischen Immunreaktion dazu bei, pathogene Eindringlinge in Schach zu halten. Bei der altersassoziierten, chronischen Entzündung kommt es jedoch zu einer verstärkten oxidativen Belastung für den Organismus. Besonders in Verbindung mit einer geschwächten antioxidativen Kapazität kann es dabei zu Gewebeschäden kommen, die die normalen Alterungsprozesse beschleunigen. Erhöhte Entzündungsmarker sind deshalb mit einem vorzeitigen Verlust der physischen Leistungsfähigkeit assoziiert. [1, 2]

Aktivierung des Immunsystems

Neben entzündungsförderlichen Veränderungen der Immunregulierung werden weitere Faktoren als Ursache des Entzündungsalterns diskutiert. In alternden Zellen häufen sich zunehmend beschädigte Proteine und andere Makromoleküle an, die die Funktion des Stoffwechsels beeinträchtigen. Auf der anderen Seite vermindert sich die Kapazität, geschädigte Zellbestandteile zu reparieren. Die geschwächte Reparaturkapazität führt zur Akkumulation von Zellschäden. Das Immunsystem, das ebenfalls die Aufgabe hat,

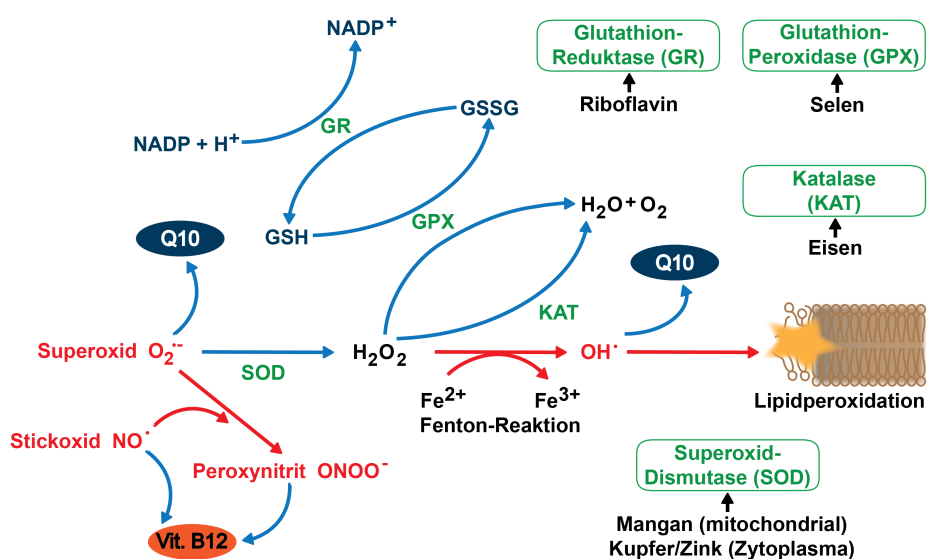


Abb. 1: Antioxidative Schutzmechanismen und involvierte Cofaktoren

z. B. im Zuge der Wundheilung schadhafte Zellbestandteile zu beseitigen, ist in der Lage, geschädigte Zellen zu erkennen. In der Folge werden Immunzellen wie Makrophagen aktiviert, die vermehrt freie Radikale bilden. Eine übermäßige Immunreaktion greift jedoch ebenfalls benachbarte, „gesunde“ Strukturen an, so dass weitere Schäden entstehen.

Die Rolle der Mitochondrien

Eine besondere Rolle spielen dabei auch die Mitochondrien, die „Kraftwerke der Zelle“. Mitochondrien sind Zellorganellen, die in ihrem Aufbau Bakterien ähneln, über ein eigenes Erbgut verfügen und sich autonom replizieren. Nach der Endosymbiontentheorie nimmt man an, dass die Mitochondrien aus einer Symbiose zwischen Bakterien und den Vorläufern der heutigen Eukaryoten hervorgegangen sind. Die Symbiose bietet Vorteile für beide Organismen. Die eukaryotische Zelle profitiert von der effizienten Energiebildung (ATP-Synthese), die im Inneren der Mitochondrien möglich ist. Auf der anderen Seite werden die Mitochondrien von den sie umgebenden Zelle vor Umwelteinflüssen geschützt und mit Nährstoffen versorgt. Mit zunehmendem Alter sind auch die Mitochondrien von pathologischen Veränderungen betroffen. Als Ort der oxidativen Phos-

phorylierung, der Energiegewinnung unter Sauerstoffverbrauch, sind die Mitochondrien in besonderem Maße dem schädlichen Einfluss freier Sauerstoffradikale ausgesetzt. Sie verfügen deshalb über spezielle Schutzmechanismen, die Radikale neutralisieren können.

Als Nebenprodukt oxidativer Stoffwechselprozesse entstehendes Superoxid wird durch das Enzym Superoxiddismutase (SOD) zu Peroxid dismutiert und durch die Enzyme Katalase bzw. Glutathionperoxidase zu Wasser und Sauerstoff abgebaut. Die Regeneration des Redox-Puffers Glutathion (GSH) wird dabei durch das Riboflavin-abhängige Enzym Glutathion-Reduktase (GR) katalysiert. Superoxid kann jedoch mit Stickoxid zu Peroxynitrit reagieren. Cobalamin (Vit. B12) kann sowohl Stickoxid als auch Peroxynitrit abfangen. Unter der Anwesenheit von Eisen können aus Peroxid (H₂O₂) Hydroxylradikale (•OH) entstehen, die besonders Lipidstrukturen von mitochondrialen sowie zellulären Membranen schädigen können. Daneben induzieren Radikale Schäden an Atmungskettenproteinen, was zur Freisetzung enthaltener Eisen-Ionen führen kann. Aufgrund seines lipophilen Charakters assoziiert sich Coenzym Q10 mit Membranstrukturen. In den Mitochondrien fungiert es dabei als Elektronenüberträger zwischen den Atmungskettenproteinen. Coenzym Q10 ist gleichzeitig

ein potentes Antioxidans, das ebenfalls andere Antioxidantien regenerieren kann. Dank seiner Seitenkette, die aus zehn Isopreneinheiten besteht, kann es dabei vor allem auch Hydroxylradikale unschädlich machen (s. Abb. 1, S. 20).

Mit steigendem Alter kommt es zunehmend zu Schäden an mitochondrialen Membran- und Proteinstrukturen und dadurch zu einer Abnahme der Effizienz der oxidativen Energiegewinnung. Dies beeinträchtigt die zelluläre Reparaturkapazität, da Reparaturprozesse unter anderem von einer ausreichenden Energieverfügbarkeit abhängig sind.

Auf der anderen Seite enthalten Mitochondrien Moleküle wie N-Formylmethionin, die charakteristisch für Bakterien sind und in höherentwickelten Zellen nicht vorkommen. Man nimmt an, dass Mitochondrienbestandteile, die von geschädigten Zellen freigesetzt werden, von Immunzellen als Bakterien erkannt werden und zur altersassoziierten Hyperaktivierung des Immunsystems beitragen. [3]

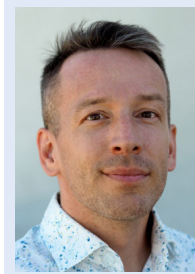
Strategien gegen das Entzündungsaltern

Aufgrund der zunehmenden oxidativen Belastung gewinnt vor allem eine ausreichende

Versorgung mit antioxidativen Nährstoffen mit steigendem Alter an Relevanz. Auch regelmäßige Bewegung, gesunde Ernährung und das Pflegen von Sozialkontakten tragen dazu bei, Entzündungsphänomene zu begrenzen und oxidativen Stress zu reduzieren.

Coenzym Q10

Coenzym Q10 ist ein fettlösliches Antioxidans, das andere Antioxidantien wie Vitamin C und Vitamin E regenerieren kann, die dadurch ebenfalls vermehrt freie Radikale abfangen können. Dadurch kann das Coenzym sowohl in direkter als auch in indirekter Weise körpereigene Strukturen vor oxidativen Schäden schützen. Besonders hohe Konzentrationen des Coenzym finden sich in Geweben mit hoher Stoffwechselaktivität bzw. hohem Energieverbrauch, wie Herz-, Nieren-, Leber- und Muskelgewebe. Die endogene (körpereigene) Synthese nimmt jedoch mit zunehmendem Alter ab. Am deutlichsten ist die Abnahme im Herzmuskelgewebe. Im Alter von 40 Jahren konnten noch etwa 70% der Konzentrationen gemessen werden, die im Alter von 20 Jahren gemessen werden konnten. Bei einem Alter von 80 Jahren wurden dagegen Werte von lediglich etwa 43 % gemessen (s. Abb. 2, S. 22). [4] Mit der Abnahme der Konzentration von Antioxidantien wie Coenzym Q10 kommt es zu einer Zunahme



Philipp Gebhardt

Nach einem naturwissenschaftlichen Studium war Philipp Gebhardt zwölf Jahre in der Lebensmittel- und Pharmaindustrie tätig. Davon widmete er sich mehr als fünf Jahren der Entwicklung von Nahrungsergänzungsmitteln.

Nun gründete er sein eigenes Unternehmen, das sich auf Produkte für die Unterstützung und den Schutz der Mitochondrien, der „Kraftwerke der Zelle“ spezialisiert hat.

Kontakt:

p.gebhardt@mitotherapie.de

von Radikalinduzierten Schäden, die durch entsprechende Marker nachgewiesen werden können [5]. Eine Coenzym Q10-Supplementation kann die oxidative Belastung reduzieren und die Mitochondrienfunktion in güns-

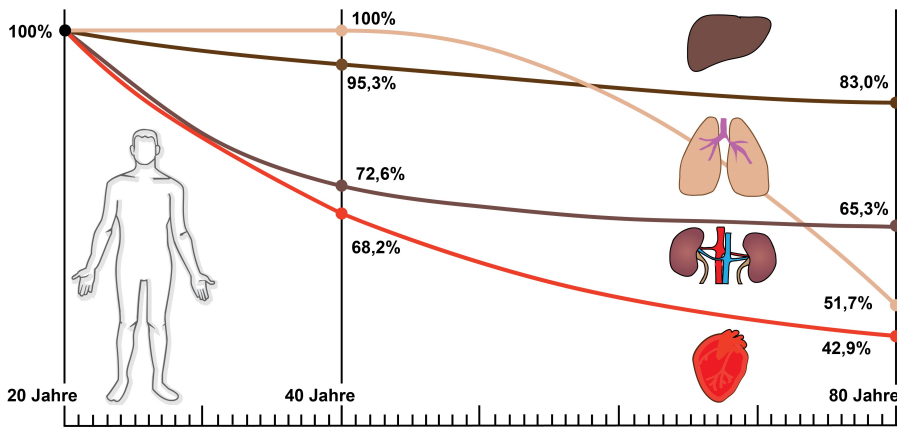


Abb. 2: Abnahme der Coenzym Q10-Gewebespiegel (Leber, Lunge, Nieren, Herz) mit zunehmendem Alter.

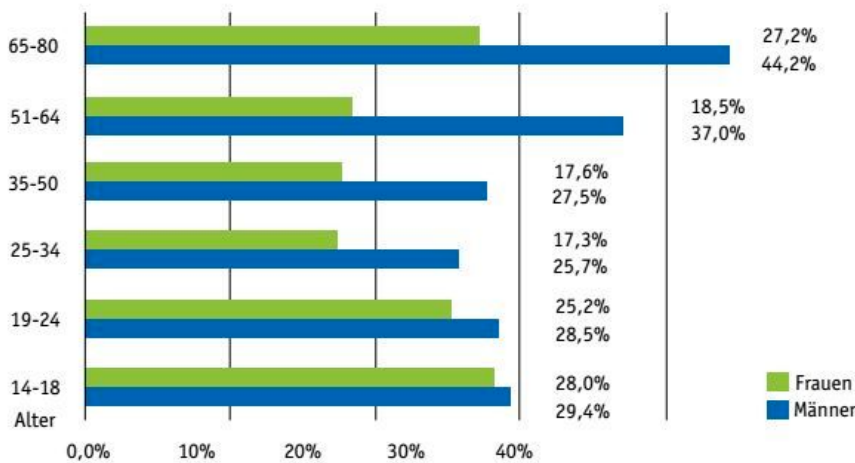


Abb. 3: Prozent in verschiedenen Altersgruppen, die die damals empfohlene tägliche Zufuhr von Zink nicht erreichten (Daten aus der Nationale Verzehrsstudie II, Max-Rubner-Institut, 2008)

tiger Weise beeinflussen. Eine neuere Übersichtsarbeit konnte eine signifikante Reduktion der Entzündungsmarker CRP, IL-6 und TNF- α bestätigen. [6]

Selen

Als Selenocystein ist das essenzielle Spurenelement Selen im aktiven Zentrum des Enzyms Glutathionperoxidase enthalten, das entscheidend an der Entgiftung von Peroxid beteiligt ist. Aufgrund seiner hohen Reaktionsfähigkeit mit Sauerstoff spielt Selen eine wichtige Rolle als Sauerstoffradikalfänger. Über selenhaltige Deiodinasen ist das Spurenelement in die Aktivierung und Inaktivierung von Schilddrüsenhormonen involviert.

Etwa zwei Drittel der durchschnittlichen Selenaufnahme wird über tierische Nahrungsmittel zugeführt. Der Selengehalt entspre-

chender Lebensmittel ist jedoch schwankend und vom Gehalt der eingesetzten Futtermittel abhängig. Von den D-A-CH Fachgesellschaften wurden 2015 die Referenzwerte für die Zufuhr für Frauen auf täglich 60 μg bzw. für Männer auf täglich 70 μg erhöht. Für Stillende wurde der Wert auf täglich 75 μg angepasst. Die mit der Nahrung aufgenommenen Selenmengen sind jedoch meist geringer und wurden im Bereich von 38 μg (Frauen) bzw. 47 μg (Männer) eingeschätzt. [7]

Für eine optimale Funktion des Enzyms Glutathionperoxidase sind Selen Spiegel im Bereich von 100 – 130 $\mu\text{g/l}$ (entsprechend 125 – 163 $\mu\text{g/l}$ bei Vollblutbestimmung) erforderlich. In einer Untersuchung im Raum Brandenburg wurden jedoch lediglich Blutspiegel im Bereich von 60 – 80 $\mu\text{g/l}$ (entsprechend 75 – 100 $\mu\text{g/l}$ bei Vollblutbestimmung) gemessen. Eine Supplementation von

täglich 200 – 300 μg Natriumselenit kann zur Optimierung des Selenstatus beitragen. [8]

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder Diabetes mellitus Typ 2 konnte eine signifikant verbesserte antioxidative Kapazität sowie eine deutliche Senkung der Spiegel des Entzündungsmarkers CRP nach einer täglichen Supplementation von 200 μg Selen über acht Wochen aufgezeigt werden. [9]

Zink

Als essenzielles Spurenelement ist Zink in eine Vielzahl von Stoffwechselfunktionen involviert. Es spielt Schlüsselrollen im Zucker-, Fett- und Eiweißstoffwechsel und wird für die Funktion des Immunsystems sowie vieler Hormone benötigt. Die empfohlenen Zufuhrmengen liegen im Bereich von 8 mg für Frauen bzw. 14 mg für Männer und sind von dem Phytatgehalt der Nahrung abhängig. Phytate sind in Hülsenfrüchten und Getreide enthalten und können die Aufnahme von Zink hemmen. Nach Daten der Nationale Verzehrsstudie II werden die empfohlenen Zufuhrmengen von einem bedeutenden Teil der Bevölkerung nicht erreicht (s. Abb. 3, S. 22). In einer klinischen Untersuchung mit Studienteilnehmern im Alter zwischen 65 und 82 Jahren beeinflusste die tägliche Supplementation von 10 mg Zink über sieben Wochen das Immunsystem in deutlich günstiger Weise. Es konnte eine Reduktion der Cytokinausschüttung sowie eine verbesserte Kontrolle der Immunantwort aufgezeigt werden. Die unspezifische Aktivierung von T-Zellen wurde vermindert, während sich die T-Zell-Antwort auf Stimulation mit Antigenen verbesserte. Im Vergleich zu bestimmten antientzündlichen Pharmakotherapien führt eine Zinksupplementation nicht zu einer generellen Hemmung der Immunantwort. Zink verbessert die Immunreaktion gegenüber Pathogenen und verringert die Inzidenz von Infektionen. [10]

Omega-3 Fettsäuren

Omega-3-Fettsäuren, wie sie in Fischöl vorkommen, verringern die Synthese proinflammatorischer Gewebshormone und fördern die Bildung sog. Resolvine, die eine antientzündliche Wirkung aufweisen. Die Senkung von Entzündungsmarkern (CRP, IL-6, TNF- α) konnte in einer Übersichtsarbeit bestätigt werden, die insgesamt 4601 Teilnehmerdaten auswertete. [11]

Alpha-Liponsäure

In vielen enzymatischen Reaktionen dient α -Liponsäure als Coenzym. Als Bestandteil des Pyruvat-Dehydrogenase-Komplexes, der das

Bindeglied zwischen Glykolyse und Citratzyklus darstellt, spielt sie eine essenzielle Rolle im mitochondrialen Energiestoffwechsel. Auch für die Funktion des α -Ketoglutarat-Dehydrogenase-Komplexes des Citratzyklus ist α -Liponsäure von entscheidender Bedeutung. Mit ihrer reduzierten Form Dihydroliponsäure bildet α -Liponsäure ein biochemisches Redoxsystem, das im Körper verbrauchte Antioxidantien wie Vitamin C, Vitamin E, Coenzym Q10 und Glutathion regenerieren kann. Da α -Liponsäure mit Metallen stabile Chelatbindungen eingehen kann, sollte die Einnahme in zeitlichem Abstand zu einer Mahlzeit erfolgen (beispielsweise eine halbe Stunde davor).

Alpha-Liponsäure hat ebenfalls antientzündliche Eigenschaften. In einer neueren Übersichtsarbeit war die Supplementation von täglich 300 – 600 mg mit einer deutlichen Senkung der Entzündungsmarker CRP, IL-6 und TNF- α assoziiert. [12]

Kurkuma

Das aus Südostasien stammende Gewürz Kurkuma zählt zu den ältesten traditionellen Heilmitteln der Welt. Kurkuma enthält etwa 3 % Curcuminoide, die sich durch antientzündliche und antioxidative Wirkungen auszeichnen. Die antiinflammatorische Wirkung der Curcuminoide wird auf eine Inhibierung der Aktivierung des Transkriptionsfaktors TNF- α zurückgeführt, der den Verlauf von Entzündungsreaktionen in kritischer Weise beeinflusst. Es konnte ebenfalls aufgezeigt werden, dass eine Supplementation von Kurkumaformulierungen mit verbesserter Bioverfügbarkeit mit einer signifikanten Senkung des CRPs assoziiert ist. [13]

Regelmäßige Bewegung

Ausreichende Bewegung ist wichtig für die Funktion der Gelenke. Die Knorpelschicht, die die Knochenenden überzieht besitzt keine Blutgefäße. Sie wird durch die Synovialflüssigkeit ernährt, die durch den Wechsel von Belastung und Entlastung in den Knorpel „eingewalkt“ wird. Bei einem Mangel an Bewegung kann es zu einem Versorgungsdefizit des Knorpelgewebes kommen. Dies begünstigt die Entstehung von Arthrosen, die in eine entzündliche Verlaufsform übergehen können, bei der das Immunsystem zur weiteren Gelenkschädigung beiträgt. Bewegung trägt jedoch nicht nur dazu bei, die Gelenke in gutem Zustand zu erhalten. Eine regelmäßige, moderate Belastung eignet sich hervorragend zur Prävention und Therapie vieler chronischer Erkrankungen. Deutliche antiinflammatorische Effekte konnten in klinischen Untersuchungen bestätigt werden. [14]

Gute soziale Kontakte

Bei Krankheiten kann der Beistand geliebter Personen den Heilungsprozess beschleunigen. Menschen, die sozial integriert sind und über einen großen Freundeskreis verfügen, erkranken im Vergleich zu Alleinstehenden seltener an Virusinfektionen und anderen Erkrankungen. Beziehungen fördern die Gesundheit, erhöhen die Stressresistenz und stärken das Immunsystem. Das Pflegen von Freundschaften ist ebenfalls mit einer deutlichen Verringerung von Entzündungsmarkern assoziiert. [15] ■

Keywords: Entzündungen, Alter, angeborenes Immunsystem, Makrophagen

Literaturhinweis

- [1] Stenholm, S., Maggio, M., et al., *Rejuvenation research*, 13(1), 3-11 (2010)
- [2] Baptista, G., Dupuy, A. M., et al., *Free radical research*, 46(9), 1108-1114 (2012)
- [3] Manfredi, A. A., Rovere-Querini, P., *N Engl J Med*, 362(22), 2132-4 (2010)
- [4] Kalén, A., Appelkvist, E. L., et al., *Lipids*, 24(7), 579-584 (1989)
- [5] Mutlu-Türkoğlu, Ü., Ahan, E., et al., *Clinical biochemistry*, 36(5), 397-400 (2003)
- [6] Fan, L., Feng, Y., et al., *Pharmacological research*, 119, 128-136 (2017)
- [7] Oster, O., Prellwitz, W., *Biological Trace Element Research*, 20(1-2), 1 (1989)
- [8] Muecke, R., Waldschock, K., et al., *Integrative cancer therapies*, 17(4), 1132-1136 (2018)
- [9] Farrokhian, A., Bahmani, F., et al., *Hormone and metabolic research*, 48(04), 263-268 (2016)
- [10] Kahmann, L., Uciechowski, P., et al., *Rejuvenation research*, 11(1), 227-237 (2008)
- [11] Li, K., Huang, T., et al., *PLoS one*, 9(2), e88103 (2014)
- [12] Rahimlou, M., Asadi, M., et al., *Clinical nutrition ESPEN* (2019)
- [13] Sahebkar, A., *Phytotherapy research*, 28(5), 633-642 (2014)
- [14] Pedersen, B. K., *European journal of clinical investigation*, 47(8), 600-611 (2017)
- [15] Uchino, B. N., Trettervik, R., et al., *Health Psychology*, 37(5), 462 (2018)