

Inflammaging – Die zentrale Rolle des Darms bei entzündlichen Alterungsprozessen

Christiane Kupsch, Andrea Thiem

Inflammaging beschreibt den Zustand einer chronischen, niedriggradigen Entzündung („Silent Inflammation“), die sich mit steigendem Alter manifestiert und die pathophysiologische Basis für eine Vielzahl von altersassoziierten Erkrankungen bildet. Die Darmbarriere fungiert hierbei als kritische Schnittstelle zwischen der Umwelt (Exposom) und dem Körperinneren. Das komplexe Zusammenspiel zwischen der Mikrobiota, bakteriellen Mediatoren wie Lipopolysacchariden (LPS) und der körpereigenen Zytokinausschüttung ist entscheidend für den Erhalt der Darmbarrierefunktion. Von besonderer Bedeutung sind dabei die ersten 1.000 Lebenstage, denn in diesem Zeitraum bildet sich die Darmmikrobiota aus und stellt die immunologischen Weichen für das gesamte Leben. Im Alter bekommt dieses Zusammenspiel noch einmal eine besondere Relevanz, da die Integrität der Darmbarriere mit steigendem Alter durch Prozesse der Immunseneszenz natürlicherweise abnimmt.

Dynamik der Darmmikrobiota im Laufe des Lebens

Man geht davon aus, dass sich zwischen dem 3. und 5. Lebensjahr eine relativ stabile erwachsenenähnliche Darmmikrobiota einstellt. Bei jüngeren Kindern ist die Zusammensetzung der Darmbakterien dagegen noch hochvariabel. Während des Erwachsenenlebens bleibt die Zusammensetzung der Darmbakterien bei gesunden Menschen relativ stabil. Ungefähr ab dem 70. Lebensjahr werden altersbedingte Veränderungen der Darmmikrobiota beobachtet, die durch eine Vermehrung von proinflammatorisch wirkenden *Proteobacteria* und einer Abnahme von schützenden Bakterien, zum Beispiel *Bifidobacterium* spp. charakterisiert sind (Tab. 1). Die mikrobielle Diversität nimmt ebenfalls im Alter ab. Eine geringe Diversität führt zu einer geringeren Resilienz der Bakteriengemeinschaft gegenüber äußeren Einflüssen. Das begünstigt wiederum die altersbedingten Verschiebungen, also die Abnahme der protektiven Taxa und die Zunahme proinflammatorischer Pathobionten weiter.

Parameter	Mikrobiota ca. zwischen 5. und 70. Lebensjahr	Mikrobiota ca. ab dem 70. Lebensjahr
Bakterielle Diversität	Hoch (Indikator für Resilienz)	Abnahme (I)
Bifidobakterien	Stabiler Anteil	Abnahme (I)
Butyratbildende Bakterien (z. B. <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>)	Stabiler Anteil	Abnahme (I)
Proteobakterien (z. B. <i>Escherichia</i> , <i>Klebsiella</i>)	Geringer Anteil	Zunahme (I) (LPS-Träger)
pH-Wert im Darm	Stabil (5,5 – 7,0)	Anstieg auf 7,0 – 7,5

Tab. 1: Veränderungen der Darmmikrobiota mit steigendem Lebensalter.¹

Darmmikrobiota und gesundes Altern

Obwohl die in Tabelle 1 zusammengefassten Veränderungen physiologisch altersbedingt auftreten, unterscheiden sich die Darmmikrobiota zwischen Menschen, die gesund altern und Menschen mit altersbedingten Erkrankungen deutlich. Bei gesundem Altern zeigt sich eine kompensatorische Zunahme von *Akkermansia muciniphila* sowie alternativen Butyratbildnern (*Butyrivibrio*, *Butyrimonas*), welche die Mukosa stabilisieren. Ungesundes Altern ist dagegen durch den massiven Verlust klassischer

Butyratbildner wie *Faecalibacterium prausnitzii* oder *Eubacterium rectale* und einer viel stärkeren und zeitlich früherer Zunahme von *Proteobacteria* gekennzeichnet.² Dabei ist auch der Anstieg des pH-Werts auf 7,0 – 7,5 im Alter klinisch relevant. Da einige unserer schützenden Darmbakterien, wie die Bifidobakterien, ihr Stoffwechsele optimum bei einem leicht sauren pH-Wert von 6,2 haben, führt eine pH-Erhöhung zu einem Zusammenbruch der Kolonisationsresistenz.³ Dadurch werden ökologische Nischen frei, die nun von proinflammatorischen Keimen besiedelt werden können.

Barriereverlust durch zelluläre Seneszenz

Um diese Veränderungen der Darmmikrobiota im Alter zu verstehen, muss zunächst der Prozess der zellulären Seneszenz betrachtet werden. Mit höherem Lebensalter akkumulieren sogenannte seneszente Zellen im Körper. Ihr Stoffwechsel, der sogenannte seneszenzassoziierte sekretorische Phänotyp (SASP), unterscheidet sich drastisch vom Stoffwechsel junger Zellen und ist von einer verstärkten Bildung proinflammatorischer Moleküle und einer verminderten Teilungsfähigkeit geprägt.⁴

Davon sind auch die Darmepithelzellen sowie die Darmimmunzellen betroffen. Infolge des seneszenzassoziierten Stoffwechsels von intestinalen Stammzellen ist die regenerative Kapazität der Darmschleimhaut vermindert, sodass abgestoßene oder geschädigte Epithelzellen nicht mehr ausreichend ersetzt werden können. Die Folge ist eine zunehmende Beeinträchtigung der epithelialen Integrität und damit der intestinalen Barrierefunktion.

Nicht nur die Enterozyten, sondern auch spezialisierte Zelltypen der Darmschleimhaut wie die schleimbildenden Becherzellen und Panethzellen, die antimikrobielle Peptide (AMPs) sekretieren, unterliegen mit zunehmendem Alter der zellulären Seneszenz und verlieren dadurch ihre immunologische Schutzfunktion. AMPs, zu denen auch das im Stuhl messbare β -Defensin 2 gehört, haben einen entscheidenden Anteil an der Pathogenabwehr und tragen zum Erhalt der bakteriellen Symbiose bei.⁵

Die zelluläre Seneszenz betrifft außerdem die Reifung der B-Zellen im lymphatischen Gewebe der Darmschleimhaut. Das führt zu einer verminderten Immunglobulin-A-Produktion, die wieder-

rum Veränderungen in der Zusammensetzung der Darmmikrobiota bewirkt.⁶ Das ist zum Teil darauf zurückzuführen, dass die Bindung von Antigenen und Pathobionten im Darmlumen durch sekretorisches Immunglobulin A (sIgA), gefolgt von ihrer anschließenden Ausscheidung, bei einer verminderten Bildung des Antikörpers nur noch eingeschränkt gewährleistet ist.

Durch die beeinträchtigte Regeneration geschädigter Epithelzellen und die verringerte Produktion von Muzin, sIgA und AMPs wird die Zusammensetzung der Mikrobiota beeinflusst und zugleich die Darmbarrierefunktion des Darmepithels entscheidend beeinträchtigt. Es kommt zu einer erhöhten Durchlässigkeit des Darmepithels (leaky gut).^{7,8}

Als Folge der altersbedingten Barrierestörung kann eine vermehrte Translokation von Lipopolysacchariden (LPS) und die Induktion proinflammatorischer Zytokinsignale in der Darmschleimhaut auftreten. Der Kontakt von LPS mit seneszenten Zellen kann wiederum den SASP weiter verstärken.⁹

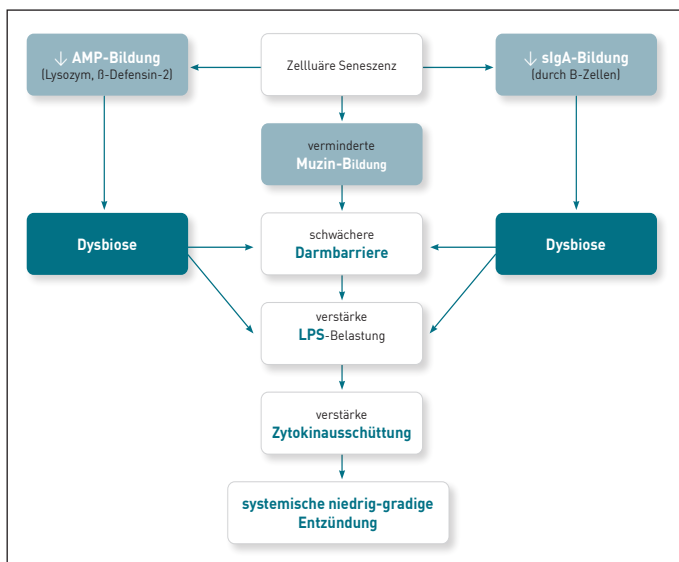


Abb. 1: Auswirkungen der zellulären Seneszenz im Darm

Immunaktivierung durch Lipopolysaccharide (LPS)

Lipopolysaccharide (LPS) sind Oberflächenmoleküle gramnegativer *Proteobacteria* und gelten als einer der potentesten pathogen-assoziierten molekularen Muster (PAMPs). Die Immunogenität des LPS wird dabei durch die Struktur des Lipid A-Anteils, insbesondere durch die Anzahl und die Struktur seiner Acylketten bestimmt. Das Vorhandensein von sechs Acylketten ist ein besonders starkes immunogenes Signal und ist sowohl bei Infektionserregern wie *Salmonella* oder *Campylobacter*, als auch bei den Pathobionten des Darmmikrobiota wie *Klebsiella* spp. oder *Enterobacter* spp. zu finden.¹⁰

Nach der Translokation durch die geschädigte Barriere initiiert LPS eine Immunantwort. Zunächst erfolgt seine Bindung an Lipopolysaccharid-bindendes Protein (LBP). Über den Korezeptor CD14 wird anschließend der Toll-like-Rezeptor TLR4 auf Monozyten und M1-Makrophagen aktiviert. Das induziert Signalkaskaden, die den Transkriptionsfaktor NF-κB aktivieren. Es kommt in der Folge zu einer massiven Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie TNF-α, IL-1β oder IL-6.¹¹

Diese Zytokine induzieren eine proinflammatorische Feedbackschleife, indem sie die Rekrutierung von Granulozyten und Mastzellen bewirken und die Barrierepermeabilität weiter steigern. Parallel dazu können zelluläre Schäden durch reaktive Sauerstoffspezies (ROS), Umwelttoxine oder Schwermetalle synergistisch mit LPS die Entzündungslast erhöhen.

Die Rolle der intestinalen Inflammation bei ausgewählten altersassoziierten Erkrankungen

Die intestinale Entzündung wird durch zytokinvermittelte Signalwege über die Blutbahn auf extraintestinale Organsysteme übertragen. Da Dysbiosen und Schäden an der Darmbarriere oft sehr lange persistieren, verursachen sie häufig eine chronische niedriggradige Entzündung, mit langfristigen Folgen.

Ein Beispiel ist das metabolische Syndrom, das durch Adipositas, Fettstoffwechselstörungen, Bluthochdruck und Insulinresistenz gekennzeichnet ist. Die Prävalenz dieses Krankheitsbildes ist in der älteren Bevölkerung deutlich erhöht.¹² Erhöhte systemische LPS-Spiegel korrelieren mit einer Infiltration von M1-Makrophagen in das weiße Fettgewebe, wobei sich pathognomonische „crown-like structures“ bilden. Die dort ausgeschütteten Zytokine (insbesondere TNF-α) inhibieren direkt den Insulinrezeptor, was zur Ausbildung der Insulinresistenz beiträgt. Während also eine Darmdysbiose über LPS die Insulinsensitivität verschlechtert, gibt es ebenso Belege dafür, dass ein gesundes Darmmikrobiom diese verbessern kann. Eine Zunahme von butyratbildenden Bakterien, die bei Patienten mit metabolischem Syndrom mittels einer Fäkaltransplantation erreicht wurde, konnte die Insulinsensitivität signifikant erhöhen.¹³

Auch für die im Alter drastisch zunehmenden Demenzerkrankungen ist ein Zusammenhang mit dem intestinalen Entzündungsgeschehen belegt. Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) weisen eine signifikant erhöhte Demenzprävalenz auf (5,5 % vs. 1,4 %). Unter den verschiedenen Demenzarten ist das Risiko, an Alzheimer-Demenz zu erkranken, am stärksten erhöht. Die Diagnose erfolgt bei CED-Patienten zudem deutlich früher (76 vs. 83 Jahre).¹⁴

Zugrunde liegen hier ebenfalls proinflammatorische Signale aus dem Darm (LPS und Zytokine), die über den Vagusnerv direkt ins Gehirn übertragen werden und dort neuroinflammatorische Prozesse und mitochondriale Funktionsstörungen induzieren. LPS konnte zudem direkt im Hippocampus von Alzheimer-Patienten nachgewiesen werden, was einen zusätzlichen direkten Eintrag von LPS über die Blut-Hirn-Schranke nahelegt.¹⁵

Das mit zunehmendem Lebensalter erhöhte Parodontitisrisiko ist ebenfalls zumindest teilweise auf Entzündungsmediatoren aus dem Darm zurückzuführen, die das systemische Entzündungsniveau anheben. Das Risiko eine Parodontitis zu entwickeln, steht in einem engen Zusammenhang mit einer erhöhten Anzahl proinflammatorischer Proteobakterien im Darm.¹⁶

Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie die koronare Herzkrankheit und Atherosklerose hängen nach neuen Erkenntnissen ebenfalls eng mit der Darmmikrobiota zusammen. Dysbiosen fördern die Besiedlung des Darms mit LPS-tragenden Bakterien, die in einem signifikanten Zusammenhang mit der Entwicklung von chronischer Herzinsuffizienz stehen.¹⁷ LPS verstärkt zudem die

Einwanderung von Immunzellen in atherosklerotische Plaques und befeuert somit ihr Wachstum.¹⁸ Eine hohe Menge von *Bacteroides* spp. korreliert dagegen mit einer geringeren Inzidenz der koronaren Herzkrankheit,¹⁹ während butyratbildende Bakterien und Laktobazillen blutdrucksenkende Eigenschaften besitzen.²⁰

Strategien zur Förderung der gesunden Darmalterung

Der Erhalt bzw. die Wiederherstellung der intestinalen Homöostase ist das primäre Ziel zur Begrenzung des vom Darm ausgehenden Inflammaging. Kurzkettige Fettsäuren, insbesondere Butyrat, wirken über die Steigerung der GLP-1-Sekretion metabolisch protektiv²¹ und induzieren die Bildung von IL-10 durch regulatorische T-Zellen (Treg), das für die Begrenzung von Inflammasomen essenziell ist. Zudem ist Butyrat für den Erhalt der Darmbarrierefunktion unabdingbar, da es von den Kolonozyten des Dickdarms als Energieträger benötigt wird und die Muzinbildung anregt.²²

Da kurzkettige Fettsäuren von Darmbakterien aus Ballaststoffen gebildet werden, ist eine ballaststoffreiche Ernährung für eine ausreichende Versorgung mit diesen bakteriellen Metaboliten von entscheidender Bedeutung. Die Zufuhr von Ballaststoffen sorgt gleichzeitig dafür, die unkontrollierte Vermehrung von proinflammatorischen, LPS-tragenden Proteobakterien im Darm zu begrenzen, da sie mit den nützlichen ballaststoffverwertenden Bakterien um ökologische Nischen im Darm konkurrieren.²³

Wichtig ist zudem ausreichende Bewegung, die zum Beispiel das mazinregulierende Bakterium *Akkermansia muciniphila* fördert.²⁴ Dieses Bakterium hat einen wesentlichen Anteil am Erhalt der Darmbarriere. Seine Abundanz im Darm ist im Alter ein Indikator für eine gesunde Darmalterung.²

Eine gute Versorgung mit Mineralstoffen und Vitaminen ist ebenfalls ein wichtiger Faktor. Vor allem die fettlöslichen Vitamine A und D sind in der Lage die Darmmikrobiota günstig zu modulieren und wirken barrierschützend.²⁵ Das essenzielle Spurenelement Zink hat einen positiven Effekt auf die Bildung der *tight junctions* und damit auf die Darmbarriere.²⁶

Sinnvolle Labordiagnostik

Mittels Stuhlagnostik können mögliche präventive und therapeutische Interventionspunkte identifiziert werden. Ein wichtiges Werkzeug ist dabei die Untersuchung der Darmmikrobiota, die mittels Anzuchtverfahren auf speziellen Nährmedien und mittels PCR-Nachweis bakterieller DNA aus Stuhlproben erfolgt (Abb. 2). Zu den klinisch relevanten Markern im Zusammenhang mit entzündlichen Alterungsprozessen gehört dabei die bakterielle Diversität, die, wenn vermindert, eine geringere Resilienz der Darmschleimhaut gegenüber schädigenden Einflüssen bedeutet. Durch eine abwechslungsreiche Ernährung mit vielseitigen pflanzlichen Ballaststoffquellen kann sie erhöht werden.²⁷

Der Nachweis verminderter butyratbildender Bakterien wie *Faecalibacterium prausnitzii*, eine verminderte Menge von *Akkermansia muciniphila* oder verminderte Ballaststoffverwerter wie *Bacteroides* spp. oder *Bifidobacterium* spp. und ebenso ein alkalischer pH-Wert (pH > 7,0) geben direkte Hinweise auf ein Defizit des bakteriellen Schleimhautschutzes. Auch Blutdiagnostik kann therapeutisch relevante Informationen liefern. So kann beispielsweise die Messung des LPS-bindenden Proteins (LBP) Aufschluss darüber geben, wie stark die aktuelle systemische LPS-Belastung ist. Die Analyse von Vitaminen und Mineralstoffen im Blut deckt Versorgungsdefizite auf.

Zusammenfassung und Fazit

Der Darm ist das Epizentrum der systemischen altersbedingten Entzündung. Der Verlust der intestinalen Barriereintegrität und die Entstehung von Dysbiosen durch zelluläre Seneszenz von epithelialen Stammzellen und Darmimmunzellen ermöglicht eine persistierende systemische Invasion von LPS und anderen immunogenen Molekülen aus dem Darm, die in der Folge unterschwellige Entzündungsprozesse induzieren können. Durch eine frühzeitige Korrektur der Dysbiose und Stärkung der immunologischen Barriere kann der *circulus vitiosus* der Entzündung durchbrochen werden. Die gezielte Unterstützung der Darmbarriere und einer gesunden Bakteriengemeinschaft, über eine ballaststoffreiche Ernährung und eine gute Mikronährstoffversorgung stellen somit vielversprechende Strategien dar, um gesund zu altern und das Risiko für altersassoziierte Erkrankungen zu reduzieren.

Autorinnen:

Dr. rer. nat. Christiane Kupsch
Leitung molekularbiologische Mikrobiomdiagnostik
IMD Institut für Medizinische Diagnostik BerlinPotsdam GbR
E-Mail: c.kupsch@imd-berlin.de

Andrea Thiem, Ärztin
Fachbereich molekularbiologische Mikrobiomdiagnostik,
IMD Institut für Medizinische Diagnostik BerlinPotsdam GbR
E-Mail: a.thiem@imd-berlin.de

IMD Labor Berlin		Ärztlicher Befundbericht	
Untersuchung	Wert	Referenzbereich	
Funktionelles Mikrobiotaprofil (PCR + Kultur)			
Dysbiose-Index	2	1	1 2 3 4 5
bakterielle Diversität	3,0	> 2,5	
Butyratbildung	normal	normal	
Mukosaprotektion	vermindert	normal	
Kolonisationsresistenz	vermindert	normal	
Proinflammatorische Bakterien	erhöht	normal	
Histaminbildner	erhöht	normal	
Candida-Pilze	normal	normal	
pH-Messung	6,0	5,5 - 6,5	normal
Butyratbildung (PCR)			
Anaerobutyrum hallii	normal	normal	
Eubacterium rectale	vermindert	normal	
Faecalibacterium prausnitzii	normal	normal	
Mukosaprotektion (PCR)			
Akkermansia muciniphila	vermindert	normal	
Faecalibacterium prausnitzii	normal	normal	
Lactobacillus spp.	vermindert	normal	
Kolonisationsresistenz (PCR)			
Bacteroides spp.	vermindert	normal	
Bacteroides spp. & Prevotella spp.	normal	normal	
Bifidobacterium spp.	vermindert	normal	
Lactobacillus spp.	vermindert	normal	
Immunmodulierende Bakterien (Kultur)			
Enterococcus spp.	4x10 ⁵	KBE/g 1x10 ⁶ - 1x10 ⁸	
Escherichia coli	< 1x10 ⁴	KBE/g 1x10 ⁶ - 1x10 ⁸	
Proinflammatorische Bakterien (Kultur)			
Enterobacteriaceae	< 1x10 ⁶	KBE/g <= 1x10 ⁶	
Citrobacter spp.	< 1x10 ⁶	KBE/g <= 1x10 ⁶	
E.coli Bioare	> 1x10 ⁸	KBE/g <= 1x10 ⁶	
Enterobacter spp.	< 1x10 ⁶	KBE/g <= 1x10 ⁶	
Klebsiella spp.	5x10 ⁷	KBE/g <= 1x10 ⁶	
Serratia spp.	< 1x10 ⁶	KBE/g <= 1x10 ⁶	
Proteus spp.	< 1x10 ⁶	KBE/g <= 1x10 ⁶	

Abb. 2: Ausschnitt aus dem Funktionellen Mikrobiotaprofil. Die klinisch relevanten Funktionen der Darmmikrobiota (z. B. Butyratbildung, Kolonisationsresistenz) sowie das Ausmaß der Dysbiose (Dysbiose-Index) und die bakterielle Diversität können abgelesen werden. Die Analyse von β -Defensin 2 und sIgA im Stuhl geben zusätzlich Hinweise auf den Zustand der wirtsvermittelten Schleimhautabwehr, Zonulin und Alpha-1-Antitrypsin sind Marker für die Intaktheit der Darmbarriere.

Die Quellennachweise erhalten Sie im Sekretariat
des Forum Medizin Verlags, E-Mail: sekretariat@forum-medin.de