

Z Gerontol Geriat 2022 · 55:553–557
<https://doi.org/10.1007/s00391-022-02107-6>
 Angenommen: 17. August 2022
 Online publiziert: 19. September 2022
 © The Author(s), under exclusive licence to
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2022



Alterung des Immunsystems

Anne Großkopf · Andreas Simm

Universitätsklinik und Poliklinik für Herzchirurgie, Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität
 Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Deutschland

In diesem Beitrag

- **Funktionalität und Veränderungen mit dem Alter**
 Level 1: Epithelbarriere • Level 2: angeborenes Immunsystem • Level 3: adaptives Immunsystem
- **Immunseneszenz und Alterserkrankungen**

Zusammenfassung

Mit zunehmendem Alter sind ein Anstieg der Inzidenz von Infektionen, inflammatorischen Erkrankungen, wie Arteriosklerose, und Tumoren sowie parallel eine Reduktion des Impferfolgs zu beobachten. Dafür ist ein dysfunktionelles Immunsystem verantwortlich. Das Immunsystem kann in 3 Bereiche eingeteilt werden. Die erste Barriere, die epitheloide Schutzschicht der Haut und der Schleimhäute, verliert mit dem Alter ihre Schutzfunktion. Die zweite Barriere, das angeborene Immunsystem, wird im Alter durch eine chronische niedriggradige Entzündung bei gleichzeitiger Reduktion einer adäquaten Antwort auf Pathogene charakterisiert. Die reduzierte Bildung neuer naiver Lymphozyten und eine Abnahme der Diversität kennzeichnen das adaptive Immunsystem, die dritte Barriere, im Alter. Diese als Immunseneszenz zusammengefassten Veränderungen sind für eine Vielzahl von degenerativen Erkrankungen mitverantwortlich.

Schlüsselwörter

Immunseneszenz · Barrierefunktion · Zytokine · Inflammaging · Frailty

Der menschliche Organismus ist ständig Viren, Bakterien und Parasiten aus der Umgebung ausgesetzt. Da diese durch Verletzungen oder über Schleimhäute in den Körper eindringen und Erkrankungen auslösen können, hat sich evolutionär ein sehr komplexes Immunsystem zur Abwehr entwickelt. Infektionserkrankungen wie Cholera, Pest, Pocken, Typhus, Tuberkulose und Diphtherie waren Haupttodesursachen bis in das 20. Jh. Durch Verbesserungen in der allgemeinen Hygiene, der Trink- und Abwasserversorgung sowie die Entwicklung von Antibiotika und Impfungen wurden diese Erkrankungen zurückgedrängt. Trotzdem kann beim Anstieg der Lebenserwartung mit dem Alter eine Funktionseinschränkung des Immunsystems beobachtet werden; diese führt zur erhöhten Anfälligkeit gegenüber Krankheitserregern.

Hintergrund

Aus den Daten des englischen, nationalen Statistikbüros (Office for National Statistics) für England und Wales der Jahre

1995–1997 kann klar der altersassoziierte Anstieg der an Infektionserkrankungen Verstorbenen abgeleitet werden, wobei Frauen bis zur Menopause geschützt zu sein scheinen. Bei Männern ist ein Anstieg bereits ab ca. 30 Jahren, bei Frauen erst ab 55 Jahren zu verzeichnen [1]. Parallel dazu konnte in populationsbasierten Studien ein altersassoziiertes Konzentrationsanstieg von inflammatorischen Interleukinen im Blut auch bei gesunden Probanden gezeigt werden [2]. Diese Anzeichen einer chronischen Inflammation im Alter wurden unter dem Begriff „Inflammaging“ zusammengefasst [3]. Der Impferfolg nimmt mit dem Alter ab, wie im Fall der Tetanusimpfung gezeigt wurde [4]. Auch das Ansprechen auf verschiedene Impfstoffe ändert sich altersabhängig. Im Fall der Influenzaimpfung war die relative Vakzineeffektivität von zellbasierten, inaktivierten Influenzavakzinen in jungen Jahren höher, während ein Ei-basiertes, inaktiviertes Vakzin bei den über 65-Jährigen überlegen war [5]. Diese und weitere Studien weisen darauf hin, dass sich das Immunsystem



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

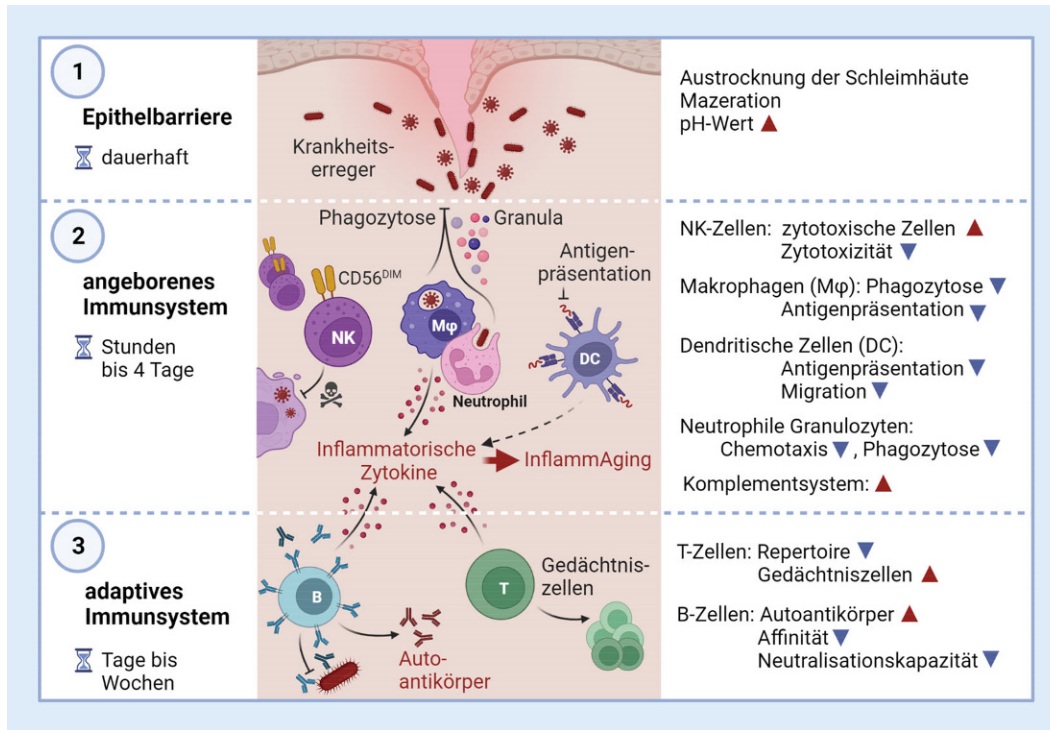


Abb. 1 ◀ Veränderungen des Immunsystems mit dem Alter. NK natürliche Killerzellen; CD56^{DIM} gering exprimiertes „cluster of differentiation 56“; Mφ Makrophagen; Neutrophil neutrophile Granulozyten; DC dendritische Zellen; B B-Zellen; T T-Zellen. (Erstellt mit BioRender.com)

mit dem Alter quantitativ und qualitativ ändert.

Prinzipiell kann das Immunsystem in 3 Bereiche eingeteilt werden:

1. Eine erste Schutzbarriere, die das Eindringen der Pathogene verhindern soll, besteht aus Epithelien. Dazu gehören die Haut, der Magen, sowie die Schleimhäute des Verdauungs-, Atemtrakts und des Urogenitalsystems. Neben der reinen physikalischen Barriere werden die Epithelien durch mechanische (Flüssigkeiten, Zilien), chemische (pH-Wert und Enzyme) und sogar mikrobiologische Abwehrmechanismen unterstützt [6].
2. Die zweite Schutzbarriere wird durch das angeborene bzw. unspezifische Immunsystem vermittelt. Eingedrungene Pathogene werden erkannt und durch Phagozytose (Granulozyten, Makrophagen, dendritische Zellen) und/oder humorale Mechanismen (Komplementsystem) bekämpft.
3. Die dritte Schutzbarriere stellt das adaptive bzw. spezifische Immunsystem dar. Befallene, körpereigene Zellen können durch zytotoxische T-Zellen beseitigt werden. Krankheitserreger können über den humoralen Weg, eine Kaskade aus T-Zell- und B-Zell-

Aktivierung mit folgender Antikörperbildung, neutralisiert werden. Diese Kaskade bildet auch die Grundlage für das immunologische Gedächtnis [6].

Funktionalität und Veränderungen mit dem Alter

Im Laufe des Alterns werden alle 3 Schutzbarrieren beeinträchtigt (▣ Abb. 1).

Level 1: Epithelbarriere

Mit dem Alter nimmt in der Haut die Barrierefunktion des Epithels ab, der pH-Wert auf der Oberfläche und die Lipidkomposition in der Haut ändern sich, und die Hydratation des Stratum corneums nimmt ab [7]. Durch eine übermäßige Einwirkung von Feuchtigkeit z. B. im Zusammenhang mit Inkontinenz, kommt es insbesondere im höheren Alter zu einem „Aufweichen“ der Haut (Mazeration), was mit einem geänderten extrazellulären und zellulären Milieu einhergeht und zu einer starken Reduktion der Barrierefunktion führt [8]. Vor allem bei den Schleimhäuten des Mund-Rachen-Raums ist mit dem Alter eine Austrocknung zu beobachten; diese wird durch Medikamentennebenwirkungen

gen noch verstärkt, sodass auch deren Funktion als Grenzschiicht gestört ist.

Level 2: angeborenes Immunsystem

Funktionen

Wenn ein Krankheitserreger die Epithelbarrieren des Körpers überwunden hat, stehen das Komplementsystem und die Phagozyten als Komponenten der angeborenen Immunität zur Bekämpfung bereit. Das enzymatische *Komplementsystem* besteht aus einem Netzwerk von löslichen Aktivator- und Regulationsproteinen (Enzymkaskaden), die im Blut und in anderen Körperflüssigkeiten vorkommen. Es ergänzt (komplementiert) die Aktivität von Antikörpern im Plasma. Seine Funktion besteht u. a. darin, Krankheitserreger wie Bakterien zu opsonisieren, d. h., mit Komplementproteinen zu bedecken, um die Erkennung und Aufnahme durch phagozytierende Zellen zu erleichtern. Die Konzentrationen von einzelnen Komponenten (z. B. Komplementfaktoren C3, C4) und auch die Aktivität des Komplementsystems nehmen mit dem Alter leicht zu [9].

Das zelluläre angeborene Immunsystem soll die Entstehung und Anreicherung jeglichen endogen und exogen in-

duzierten Schadens vermeiden. Des Weiteren soll das spezifische/adaptive Immunsystem durch lösliche Zytokine geprägt werden. Zum Schluss ist es für die Antigenpräsentation nach dem Abbau der Pathogene verantwortlich, um das adaptive System für eine manifeste Infektion zu aktivieren. Für die Phagozytose wichtige Zelltypen sind die natürlichen Killerzellen, die Granulozyten und die Monozyten, Makrophagen bzw. dendritischen Zellen.

Altersassoziierte Veränderungen

Natürliche Killerzellen. Natürliche Killer(NK)-Zellen registrieren virusinfizierte Zellen, Tumorzellen und seneszente Zellen und induzieren die Apoptose. Sie können grob in zytokinproduzierende (CD56^{BRIGHT}) und zytotoxische Zellen (CD56^{DIM}) unterteilt werden. Im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen kommt es mit dem Alter zu einer Verschiebung der Subpopulationen von CD56^{BRIGHT} zu mehr CD56^{DIM}-Zellen. Die NK-Zellen von älteren Menschen weisen trotz der Zunahme der zytotoxischen Population eine reduzierte zytotoxische Aktivität gegenüber Tumorzellen auf, was an einer reduzierten Erkennung der Zielzellen liegen könnte. Neben dem Altern beeinflusst eine persistierende Zytomegalievirus(CMV)-Infektion die Funktion dieser Zellen [10].

Neutrophile Granulozyten. Die polymorphkernigen, neutrophilen Granulozyten sind mit über 50% die häufigsten Leukozyten im menschlichen Körper und identifizieren bzw. zerstören v. a. Mikroorganismen. Sie wandern zu den Infektionsstellen, erkennen die Pathogene und verfügen über 3 verschiedene Möglichkeiten, diese zu eliminieren: Sie können sie phagozytieren und im Phagolysosom abbauen oder über ein Ausschütten von Wasserstoffperoxid und antimikrobiellen Enzymen aus Granula abtöten (Degranulierung). Dazu kommt ein Mechanismus des Einfangens von Mikroorganismen durch „neutrophile extrazelluläre Netze (NET)“, bei dem der Zelltod ausgelöst und die DNA ausgeschüttet wird. Dadurch werden Pathogene gebunden und können einfacher unschädlich gemacht werden.

Mit dem Alter ist die Zahl der Neutrophilen unverändert, es kommt aber zu einer reduzierten gerichteten Migration und Che-

motaxis sowie einer Reduktion der Phagolysosomen- und der NET-Aktivität [11].

Monozyten. Monozyten können über die differenzielle Expression der beiden „Cluster-of-differentiation“(CD)-Marker, CD14 und CD16, in 3 Subpopulationen unterschieden werden; in die „klassischen“ CD14⁺⁺CD16⁻-Zellen und die proinflammatorischen intermediären CD14⁺⁺CD16⁺-sowie die nichtklassischen CD14⁺CD16⁺⁺-Zellen [12]. Monozytensubpopulationen können zu Makrophagen bzw. dendritischen Zellen (DC) differenzieren. Beide migrieren zur Infektionsstelle, nehmen die Pathogene auf, zerstören sie in den Phagolysosomen und präsentieren einige Peptide davon als Antigene auf der Zelloberfläche. Während die Makrophagen aber im Gewebe verbleiben und dort die T-Zellen aktivieren können, wandern DC in das Lymphsystem und prägen dort entsprechende T-Zellen. Damit sind sie die wichtigsten Interaktionspartner zwischen dem angeborenen und dem angelernten Immunsystem. Die mit dem Altern einhergehenden Veränderungen sind z. T. nicht einfach zu interpretieren, da sie zumeist auf Beobachtungen aus *In-vitro*-Stimulationen und weniger auf dem Steady-State-Zustand *in vivo* beruhen. Die Zahl der zirkulierenden Monozyten bleibt im Alter gleich oder steigt leicht an, und die Zusammensetzung verschiebt sich in Richtung der proinflammatorischen Subpopulation. Die Fähigkeiten zu Migration und Chemotaxis nehmen ab. Während es zu einer chronischen Expression von proinflammatorischen Zytokinen kommt (Inflammaging), nimmt die Aktivierbarkeit durch neue Pathogene ab. Hier sind eine reduzierte Phagozytose, ein geringerer Abbau im Phagolysosom sowie eine geringere Antigenpräsentation zu verzeichnen [13, 14].

Dendritische Zellen. Mehrere Subklassen werden unterschieden: die klassischen DC (c/mDC) aus myeloischen Vorläuferzellen mit antigenpräsentierender Funktion, antivirale, plasmazytoide DC (pDC), organ- oder geweberesidente DC, wie die Langerhans-Zellen, und zirkulierende, monozytenabgeleitete DC (MoDC). Über die altersassoziierte Veränderung der DC-Zahlen liegen widersprüchliche Informationen

vor; diese hängen stark von den betrachteten Subpopulationen ab [14, 15]. Die Zahl der Langerhans-Zellen im Stratum spinosum der Epidermis nimmt ab. Auch die Fähigkeit zur Migration zu den Lymphknoten nach Aktivierung sowie die effektive Antigenpräsentation und T-Zell-Aktivierung sind reduziert. Dazu kommt eine Änderung des Zytokinprofils, deren Ausprägung aber stark unterschiedlich und vom Aktivierungszustand der Zellen abhängig zu sein scheint [14–17].

Level 3: adaptives Immunsystem

Funktionen

Das adaptive, spezifische Immunsystem wird dann gebraucht, wenn ein Erreger durch das angeborene Immunsystem nicht vollständig eliminiert werden konnte. Im Gegensatz zum angeborenen System, das für eine allgemeine und unspezifische Immunantwort steht, zeichnet sich dieses System durch eine Antigen-spezifität aus. Hierfür muss genetisch eine enorme strukturelle Vielfalt zur Verfügung gestellt werden. Die Hauptakteure sind die antigenspezifischen Lymphozyten. Strategisch existieren zur Bekämpfung 2 unterschiedliche Systeme, die zusammen eine Kaskade bilden. Die im Knochenmark („bones“) reifenden B-Zellen tragen Antikörper in der Membran als Antigenrezeptor („B-cell receptor“, BCR) und geben nach ihrer Aktivierung Antikörper in die extrazelluläre Flüssigkeit ab (humorale Antwort). Die im Thymus reifenden T-Zellen erkennen mit dem T-Zell-Rezeptor Peptide von Krankheitserregern, die von Zellen auf MHC-Molekülen („major histocompatibility complex“) präsentiert werden. Die MHC-I-Moleküle sind in der Membran von vielen Zellen zu finden. Hier werden Teile von intrazellulären Krankheitserregern wie Viren präsentiert und aktivieren zytotoxische T-Zellen (CD8⁺), die diese infizierten Zellen abtöten können. Im Fall von MHC-II-Molekülen auf der Oberfläche von antigenpräsentierenden Zellen wie DC, Makrophagen und B-Zellen werden T-Helferzellen (CD4⁺) aktiviert, die wiederum B-Zellen und Makrophagen weiter aktivieren. Die B-Zellen proliferieren und differenzieren weiter zu Plasmazellen, die spezifische Antikörper in großer Menge abgeben. Nach der Ak-

tivierung, Proliferation und erfolgreicher Bekämpfung der Pathogene sterben die meisten Lymphozyten durch Apoptose ab. Ein kleiner Teil differenziert zu Gedächtniszellen und steht langfristig zur Verfügung.

Altersassoziierte Veränderungen

T-Zellen. Die größten altersassoziierten Unterschiede finden sich bei den T-Zellen. Diese differenzieren aus Vorläuferzellen im Thymus, der während des Lebens stark schrumpft und verfettet. Das führt dazu, dass im Alter fast keine neuen naiven T-Zellen mehr entstehen können, sondern sich das Repertoire nur noch aus der Proliferation bestehender Zellen ergänzt. Parallel dazu steigt die Zahl von Effektor-/Gedächtniszellen, die gegen bestimmte Pathogene bereits geprägt wurden [18]. Bei den residualen T-Zellen im Gewebe liegen entsprechend ein reduziertes Repertoire und eine geringe Diversität vor. Es kommt zur Verschiebung in Richtung der Produktion proinflammatorischer Zytokine und zur reduzierten Motilität in den Lymphknoten [19, 20]. Außerdem zeigt sich eine Verstärkung der altersabhängigen Effekte durch eine persistierende Infektion der Lymphozyten mit CMV [20].

B-Zellen. Bei B-Zellen ist mit zunehmendem Alter ebenfalls eine verringerte Produktion von naiven Zellen aus dem Knochenmark zu beobachten. Es finden sich Veränderungen bei der Diversität der Antikörper, was auf eine veränderte somatische Rekombination und eine reduzierte somatische Hypermutation („junctional diversity“) zurückzuführen sein könnte. Parallel wurden eine reduzierte Affinität und Neutralisierungskapazität der Antikörper, eine erhöhte Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen und ein erhöhtes Vorkommen von Autoantikörpern nachgewiesen [21].

Immunseneszenz und Alterserkrankungen

Die beschriebenen Veränderungen des Immunsystems – eine chronische Inflammation, eine geringere Aktivierbarkeit der Phagozyten und Lymphozyten sowie eine reduzierte Diversität in den weniger vorkommenden naiven Zellen, sind

Grundlage für nahezu alle degenerativen Erkrankungen. Eine steigende Evidenz zeigt sich insbesondere für Diabetes, das metabolische Syndrom, kardiovaskuläre Erkrankungen, Krebs, rheumatoide Arthritis, Asthma und die chronische obstruktive Lungenerkrankung (COPD). Proinflammatorische Zytokinlevel im Blut sind in der Konsequenz sehr effiziente Biomarker für das Outcome von degenerativen Erkrankungen und Frailty (Gebrechlichkeit) [22]. Insbesondere bei Frailty haben Studien eine unabhängige Assoziation von proinflammatorischen Zytokinen wie Interleukin-1, -6 und Tumor-Nekrose-Faktor α mit geringer Muskelkraft, physikalischer Performance und einem höheren Risiko für weitere Beeinträchtigungen belegt. Daher wird Inflammation als eine der wichtigen Ursachen für Frailty angesehen [23, 24]. Als potenziell klinisch relevante Ursachen für Inflammaging gelten genetische Varianten („single nucleotide polymorphisms“, SNP) der inflammatorischen Zytokine, viszerales Fett, das Mikrobiom, die Magen-Darm-Permeabilität, zelluläre Seneszenz, Immunseneszenz, eine fehlgesteuerte Autophagie und chronische Infektionen [25]. Die besondere Relevanz der Inflammation im Rahmen der Immunseneszenz im Alterungsprozess zeigt sich an Hochaltrigen („centenarians“), die eine vergleichsweise reduzierte Inflammation und eine Verschiebung hin zur Antiinflammation zeigen. Die Produktion von antiinflammatorischen Molekülen und Zellen kann als ein kompensatorischer Anpassungsprozess verstanden werden, um chronische schädliche Effekte der Inflammation zu vermeiden [26]. Inflammaging in Kombination mit Immunseneszenz, und besonders mit der Reduktion der Funktion des adaptiven Immunsystems, wird diskutiert als Grundlage des Mechanismus, durch den das ein schweres akutes respiratorisches Syndrom verursachende Coronavirus Typ 2 (SARS-CoV-2) der Immunüberwachung entkommt und zur Coronaviruserkrankung (COVID-19) führt [26].

Immunseneszenz gehört zu den „Hallmarks“ des Alterns, und die aktuellen Studien werden zeigen, ob eine Modulation dieses Prozesses signifikant zum gesunden Altern beitragen wird.

Fazit für die Praxis

- Im Rahmen des Alterns werden alle 3 Schutzbarrieren des Immunsystems in ihrer Funktionalität eingeschränkt.
- Die Barrierefunktion des Epithels nimmt ab, der pH-Wert auf der Oberfläche und die Lipidkomposition der Haut ändern sich, und die Hydratation des Stratum corneums nimmt ab.
- Das angeborene Immunsystem wird im Alter durch eine chronische niedriggradige Entzündung bei gleichzeitiger Reduktion einer adäquaten Antwort auf Pathogene geschwächt.
- Das adaptive Immunsystem wird durch die reduzierte Bildung neuer naiver Lymphozyten und eine Abnahme der Diversität beeinträchtigt.
- Diese als Immunseneszenz zusammengefassten Veränderungen sind für eine Vielzahl von degenerativen Erkrankungen mitverantwortlich. Die Immunseneszenz gehört zu den Hallmarks des Alterns.
- Insbesondere bei Frailty wurde eine unabhängige Assoziation von proinflammatorischen Zytokinen mit geringer Muskelkraft, physikalischer Performance und einem höheren Risiko für weitere Beeinträchtigungen gefunden. Daher wird Inflammation als eine der wichtigen Ursachen von Frailty angesehen.

Korrespondenzadresse

Andreas Simm

Universitätsklinik und Poliklinik für Herzchirurgie, Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Ernst-Grube Str. 40, 06120 Halle (Saale),
Deutschland
andreas.simm@uk-halle.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Großkopf und A. Simm geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Aspinall R (2000) Longevity and the immune response. *Biogerontology* 1(3):273–278
2. Ferrucci L, Corsi A, Lauretani F, Bandinelli S, Bartali B, Taub DD et al (2005) The origins of age-related proinflammatory state. *Blood* 105(6):2294–2299
3. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A (2018) Inflammaging: a new immunometabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol* 14(10):576–590

4. Hainz U, Jenewein B, Asch E, Pfeiffer KP, Berger P, Grubeck-Loebenstein B (2005) Insufficient protection for healthy elderly adults by tetanus and TBE vaccines. *Vaccine* 23(25):3232–3235
5. Boikos C, McGovern I, Molrine D, Ortiz JR, Puig-Barbera J, Haag M (2022) Review of analyses estimating relative vaccine effectiveness of cell-based quadrivalent influenza vaccine in three consecutive US influenza seasons. *Vaccines (Basel)* 10(6):896
6. Murphy K, Weaver C (2018) *Janeway Immunologie*, 9. Aufl. Springer Spektrum, Berlin, Heidelberg, S 1227
7. Wang Z, Man MQ, Li T, Elias PM, Mauro TM (2020) Aging-associated alterations in epidermal function and their clinical significance. *Aging (Albany NY)* 12(6):5551–5565
8. Minematsu T, Yamamoto Y, Nagase T, Naito A, Takehara K, Iizaka S et al (2011) Aging enhances maceration-induced ultrastructural alteration of the epidermis and impairment of skin barrier function. *J Dermatol Sci* 62(3):160–168
9. Simell B, Vuorela A, Ekstrom N, Palmu A, Reunanen A, Meri S et al (2011) Aging reduces the functionality of anti-pneumococcal antibodies and the killing of *Streptococcus pneumoniae* by neutrophil phagocytosis. *Vaccine* 29(10):1929–1934
10. Hazeldine J, Hampson P, Lord JM (2012) Reduced release and binding of perforin at the immunological synapse underlies the age-related decline in natural killer cell cytotoxicity. *Aging Cell* 11(5):751–759
11. Tseng CW, Liu GY (2014) Expanding roles of neutrophils in aging hosts. *Curr Opin Immunol* 29:43–48
12. Sampath P, Moideen K, Ranganathan UD, Bethunaickan R (2018) Monocyte subsets: phenotypes and function in tuberculosis infection. *Front Immunol* 9:1726
13. De Maeyer RPH, Chambers ES (2021) The impact of ageing on monocytes and macrophages. *Immunol Lett* 230:1–10
14. Solana R, Tarazona R, Gayoso I, Lesur O, Dupuis G, Fulop T (2012) Innate immunosenescence: effect of aging on cells and receptors of the innate immune system in humans. *Semin Immunol* 24(5):331–341
15. Agrawal A, Agrawal S, Gupta S (2017) Role of dendritic cells in inflammation and loss of tolerance in the elderly. *Front Immunol* 8:896
16. Pinti M, Appay V, Campisi J, Frasca D, Fulop T, Sauce D et al (2016) Aging of the immune system: focus on inflammation and vaccination. *Eur J Immunol* 46(10):2286–2301
17. Jing Y, Shaheen E, Drake RR, Chen N, Gravenstein S, Deng Y (2009) Aging is associated with a numerical and functional decline in plasmacytoid dendritic cells, whereas myeloid dendritic cells are relatively unaltered in human peripheral blood. *Hum Immunol* 70(10):777–784
18. Elyahu Y, Monsonogo A (2021) Thymus involution sets the clock of the aging T-cell landscape: Implications for declined immunity and tissue repair. *Ageing Res Rev* 65:101231
19. Mogilenko DA, Shchukina I, Artyomov MN (2022) Immune ageing at single-cell resolution. *Nat Rev Immunol* 22(8):484–498
20. Weinberger B, Lazuardi L, Weiskirchner I, Keller M, Neuner C, Fischer KH et al (2007) Healthy aging and latent infection with CMV lead to distinct changes in CD8+ and CD4+ T-cell subsets in the elderly. *Hum Immunol* 68(2):86–90
21. de Mol J, Kuiper J, Tsiantoulas D, Foks AC (2021) The dynamics of B cell aging in health and disease. *Front Immunol* 12:733566

Aging of the immune system

With increasing age a rise in the incidence of infections, inflammatory diseases such as arteriosclerosis and tumors and simultaneously a reduction in the success of vaccinations can be observed. A dysfunctional immune system is responsible for this. The immune system can be divided into three domains. The first barrier, the epithelioid protective barrier of the skin and the mucosa, loses its protective function with age. The second barrier, the innate immune system, is characterized in old age by chronic low-grade inflammation and a simultaneous reduction of an adequate response to pathogens. The reduced hematopoiesis of new naïve lymphocytes and a reduction of diversity describe the adaptive immune system, the third barrier at old age. These changes, summarized as immunosenescence, are partly responsible for many degenerative diseases.

Keywords

Immunosenescence · Barrier function · Cytokines · Inflammaging · Frailty

22. De Martinis M, Franceschi C, Monti D, Ginaldi L (2006) Inflammation markers predicting frailty and mortality in the elderly. *Exp Mol Pathol* 80(3):219–227
23. Sieber CC (2017) Frailty—from concept to clinical practice. *Exp Gerontol* 87(Pt B):160–167
24. Xue QL, Walston JD, Fried LP, Beamer BA (2011) Prediction of risk of falling, physical disability, and frailty by rate of decline in grip strength: the women's health and aging study. *Arch Intern Med* 171(12):1119–1121
25. Ferrucci L, Fabbri E (2018) Inflammaging: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol* 15(9):505–522
26. Santoro A, Bientinesi E, Monti D (2021) Immunosenescence and inflammaging in the aging process: age-related diseases or longevity? *Ageing Res Rev* 71:101422