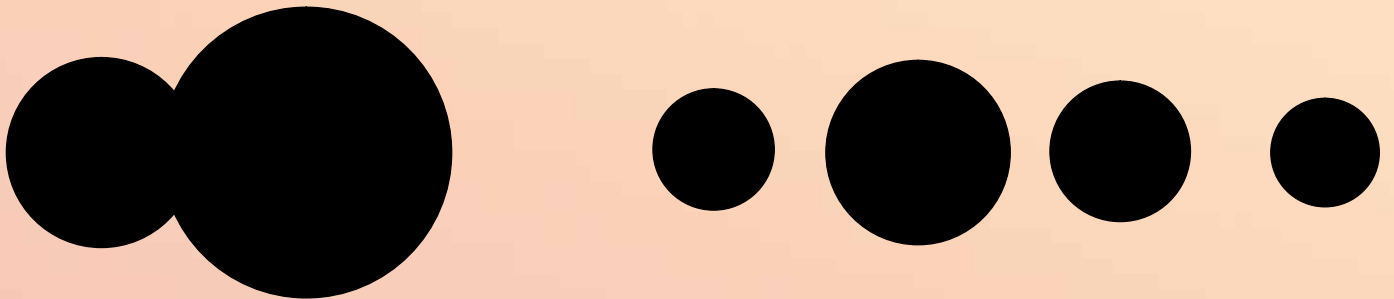


Neurodermitis

Wie eine Besiedlung
mit Bakterien die
Krankheit verschlimmert



Sonderdruck

aus Faszination Forschung

Ausgabe 16 | Juni 2015

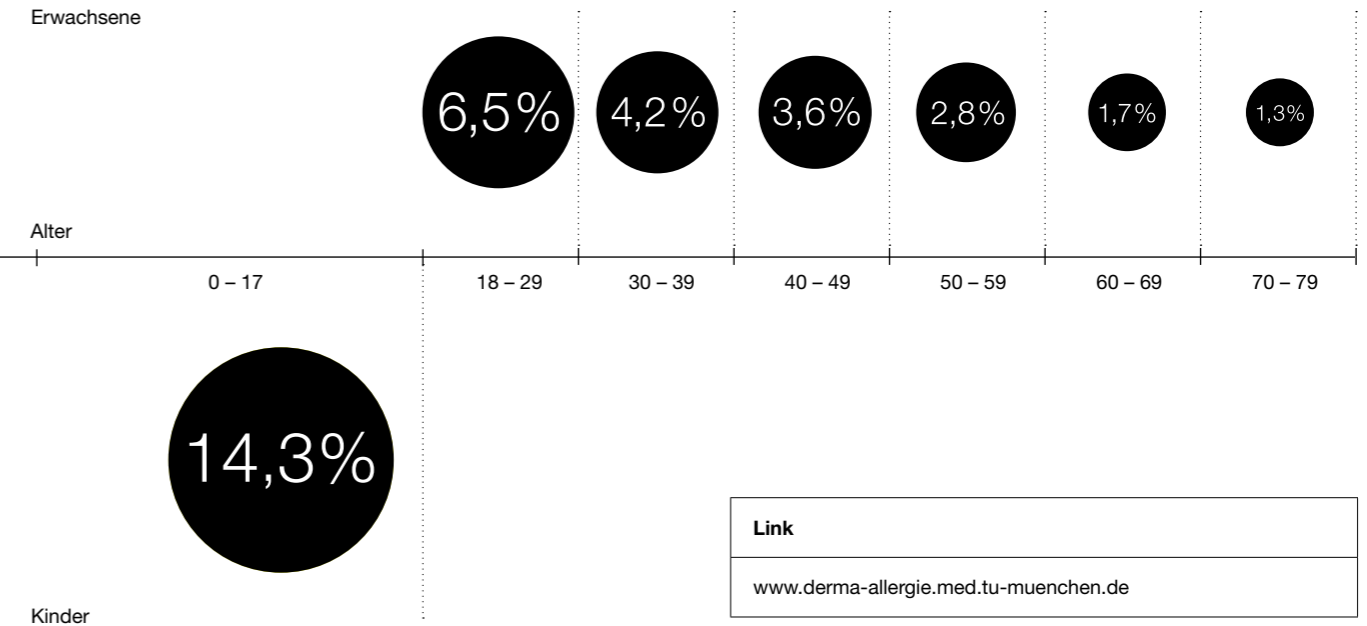
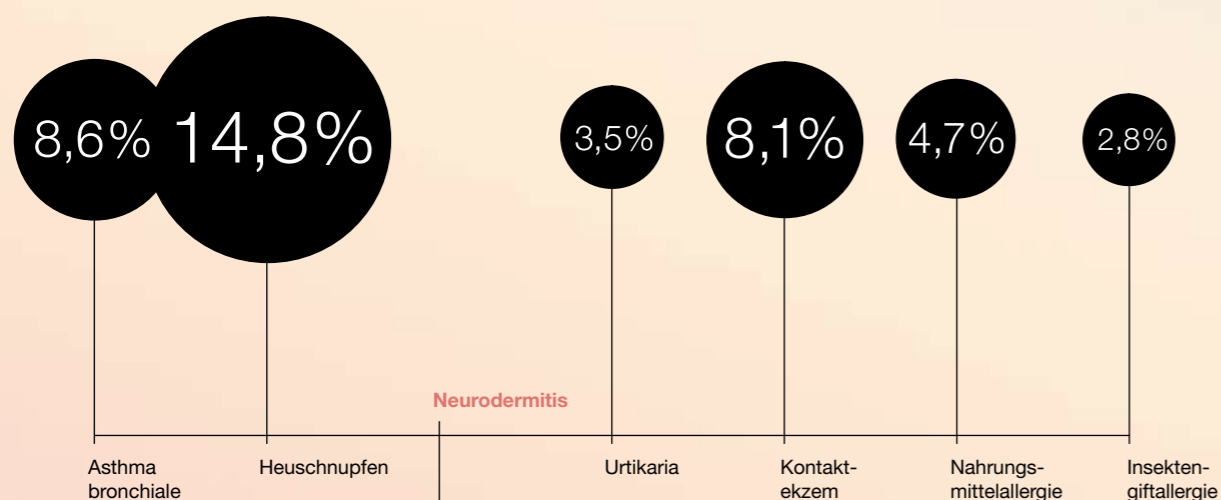


Foto: istockphoto.com, aprott, Grafik: edlundsepp (Quelle: KIGGS and DGES Studien, Bundesgesundheitsblatt 2014/2013)

Ausgetrickstes Immunsystem

Besonders schlimme Fälle von Neurodermitis, einer verbreiteten entzündlichen Hauterkrankung, gehen häufig mit einer starken Besiedelung der betroffenen Stellen mit dem Bakterium *Staphylococcus aureus* einher. Mit der Frage, warum diese Infektionen die Krankheit zusätzlich verschlechtern, beschäftigt sich der Allergologe und Immunologe Prof. Tilo Biedermann seit langem. Er konnte kürzlich im Fachmagazin "Immunity" überraschende Erkenntnisse präsentieren. Im Interview erklärt Biedermann, mit welchem Trick das Bakterium bei Neurodermitis das Immunsystem ausbremst, was daran wirklich neu ist und was diese Beobachtungen für seine Forschung bedeuten.



Allergien nehmen zu: Etwa 30% aller Erwachsenen in Deutschland sind oder waren von einer allergischen Erkrankung betroffen. Neurodermitis nimmt nach Heuschnupfen, Asthma bronchiale, Kontaktekzem und Nahrungsmittelallergie Rang fünf der häufigsten allergischen Erkrankungen ein.

Gratik: edlundsepp (Quelle: KIGGS and DGES Studien, Bundesgesundheitsblatt 2014/2013)
Foto: Jooss

Auf den Punkt gebracht

Unter dem Mikroskop ist *Staphylococcus aureus* ein hübscher Bursche. Nicht zufällig bedeutet sein Name, der aus dem Lateinischen stammt, frei übersetzt so viel wie „goldene Traubenkugeln“. Der schöne Schein trägt jedoch. Denn bei dem Bakterium handelt es sich um einen höchst gefährlichen Keim, der hinter einer Vielzahl ernsthafter Krankheiten steckt, wie beispielsweise Wundinfektionen, Abszesse, Pneumonien, Nahrungsmittelintoxikationen und nicht zuletzt auch Neurodermitis. So fand man bei etwa 90 Prozent aller Patienten, die an dieser entzündlichen Hauterkrankung litten, eine Besiedelung der Haut mit Bakterien der Sorte *Staphylococcus aureus* vor. Nun ist es Wissenschaftlern um den Allergologen und Immunologen Prof. Tilo Biedermann gelungen, im Labor, und letztlich auch am Patienten, nachzuvollziehen, wie diese Infektionen die Krankheit zusätzlich verschlimmern. Demzufolge besitzt das Bakterium in seiner Zellwand Proteine, die gegenläufige Reaktionsmechanismen des Immunsystems triggern. „Dadurch wirkt das, was normalerweise als Bremse gedacht ist, plötzlich als Verstärker, der die Situation verschlimmert“, erklärt Biedermann, der sich schon vor seinem Amtsantritt im April vergangenen Jahres als Leiter der Dermatologischen Klinik des Klinikums rechts der Isar mit seiner Forschungsgruppe an der Hautklinik der Universität Tübingen mit diesem Thema befasst hat. Wie sich bei den Experimenten im Reagenzglas und an Mäusen zeigte, wird ausgerechnet durch den Versuch, die Entzündung zu beenden, letztlich das Gegenteil erreicht. Interessant sind seine Ergebnisse nicht nur hinsichtlich der Behandlung von Neurodermitis, sondern auch aufgrund der neuen Erkenntnisse über die Mechanismen im angeborenen Immunsystem: Das Wissen, dass dort selbst vermeintlich starre Schlüsselmechanismen und Prozesse nicht zwangsläufig immer binär und linear ablaufen, stellt Wissenschaftler, die sich mit dem vergleichsweise jungen Forschungsgebiet unseres angeborenen Abwehrsystems befassen, vor ganz neue Herausforderungen des Denkens und Arbeitens. *Birgit Fenzel*



Bevor er im vergangenen Jahr die Leitung der Dermatologischen Klinik des Klinikums rechts der Isar übernahm, führte Tilo Biedermann eine Forschungsgruppe an der Hautklinik der Universität Tübingen. Die Gruppe erforschte die molekularen Mechanismen, die sich in Folge einer Infektion mit dem Erreger *Staphylococcus aureus* in der entzündeten Haut abspielen. Diese Arbeit setzt er nun mit seinem Team in München fort.

Herr Prof. Biedermann, eines Ihrer großen Themen als Mediziner und Wissenschaftler ist die Neurodermitis – eine entzündliche Hauterkrankung, von der jedes vierte Kind betroffen ist und die auch bei Erwachsenen sehr verbreitet ist. Wenn jemand mit Ekzemen, juckenden Bläschen oder anderen typischen Symptomen dieser Hautkrankheit zu Ihnen in die Klinik kommt, wie gehen Sie da vor?

Grundsätzlich ist die Diagnose bei Neurodermitis schon in den meisten Fällen mit der klinischen Präsentation zu stellen. Das heißt, wir müssen nicht immer weitere Untersuchungen machen, um die Diagnose zu sichern. Aber wenn es darum geht, dass wir Triggerfaktoren finden wollen, die die Neurodermitis bei jemand verschlechtern, die sie angestoßen haben oder die den Leidensdruck erhöhen, dann muss natürlich mehr gemacht werden als nur die Haut anzusehen. >

Als ein solcher Triggerfaktor gilt das Bakterium *Staphylococcus aureus*, das sich bei über 90 Prozent der Neurodermitiker auf der Haut in besonders großer Anzahl findet. Mit der Frage, in welchem Zusammenhang diese Besiedelung mit der Verschlimmerung der Entzündung einhergeht, beschäftigen Sie sich mit Ihren Arbeitsgruppen schon lange intensiv und sind dabei kürzlich auf buchstäblich aufschlussreiche Vorgänge gestoßen. Aber zunächst einmal die grundsätzliche Frage: Wie kommt *Staphylococcus aureus* überhaupt auf die betroffenen Hautstellen?

Letztlich tragen bis zu 60 Prozent der Menschen Staphylokokken in ihrer Nasenschleimhaut und erkranken nicht zwingend daran. Patienten, die zu Neurodermitis neigen, haben sehr häufig eine Schwäche in bestimmten Anteilen der Hautfunktion, beispielsweise ist die Barrierefunktion der Haut geschwächt. Und eine geschwächte Barriere erlaubt es, Bakterien leichter anzuheften, macht es ihnen leichter, sich zu teilen und eine Kolonie zu bilden.

In diesem Fall verursacht also nicht das Bakterium die Entzündung, sondern es kommt vielmehr als Trittbrettfahrer hinzu. Wie trägt es denn zur Verschlimmerung der Neurodermitis bei?

Wenn man das verstehen will, ist es ganz wichtig, zum Immunsystem einiges zu wissen. Grundsätzlich teilen wir das Immunsystem heute in zwei Hauptschenkel auf: das sogenannte angeborene, natürliche, und das adaptive Immunsystem. Das natürliche Immunsystem, das schon in ganz einfachen Organismen wie Insekten vorkommt,



funktioniert so, dass bestimmte Rezeptoren bestimmte Substanzen oder pathogene Stoffe erkennen. Diese Substanzen passen zu dem Rezeptor wie Schlüssel zum Schloss. Wenn also ein Erreger auf der Haut ist, springt das angeborene Immunsystem an – es wird quasi vom Erreger angeschaltet. In unserem Fall registrieren sogenannte Toll-Like Rezeptoren, präzise gesagt TLR-2, bestimmte bakterielle Substanzen aus der Zellwand des Bakteriums und starten die Entzündungs-Signalwege.

Was geschieht dann normalerweise bei der Immunabwehr?

Als nächstes werden Wächterzellen in der Haut aktiviert. Sie nehmen aus ihrer Umgebung Material auf und übersetzen die Signale aus dem angeborenen System in biologische Information, transportieren diese in den Lymphknoten und präsentieren sie dort dem Immunsystem. Das prüft dann, ob es darauf adäquat reagieren kann. Und das, was da im Lymphknoten geschieht, gehört zum zweiten Teil des Immunsystems, dem erworbenen oder adaptiven Immunsystem. Dort können Lymphknoten zum Beispiel bestimmte Immunzellen erzeugen, die ihren Weg in die Haut zurückfinden und das Pathogen bekämpfen.

Zunächst nimmt ja auch bei einer Infektion der Haut mit Staphylokokken alles seinen normalen Gang. Die Substanzen in der Zellwand des Bakteriums passen in das Schloss des Toll-Like-Rezeptor-2 und damit nimmt das Immunsystem den Kampf gegen den Keim auf. Trotzdem kann sich das Bakterium munter auf der Haut weitervermehren und die Entzündung verschlimmert sich. Was läuft da schief?

Weil zugleich ein anderer Prozess getriggert wird, der genau das Gegenteil bewirkt.

Offenbar besitzen diese Staphylokokken nicht nur die Fähigkeit, über den Rezeptor TLR-2 eine einfache Immunantwort zu triggern, sondern damit zugleich eine >

“Ich sage immer, Forschung ist wie wenn man in den Nebel tritt und versucht einen Pfad zu finden, den es vielleicht gar nicht gibt, weil man der erste ist, der dort marschiert.“

Tilo Biedermann

Foto: Jooss

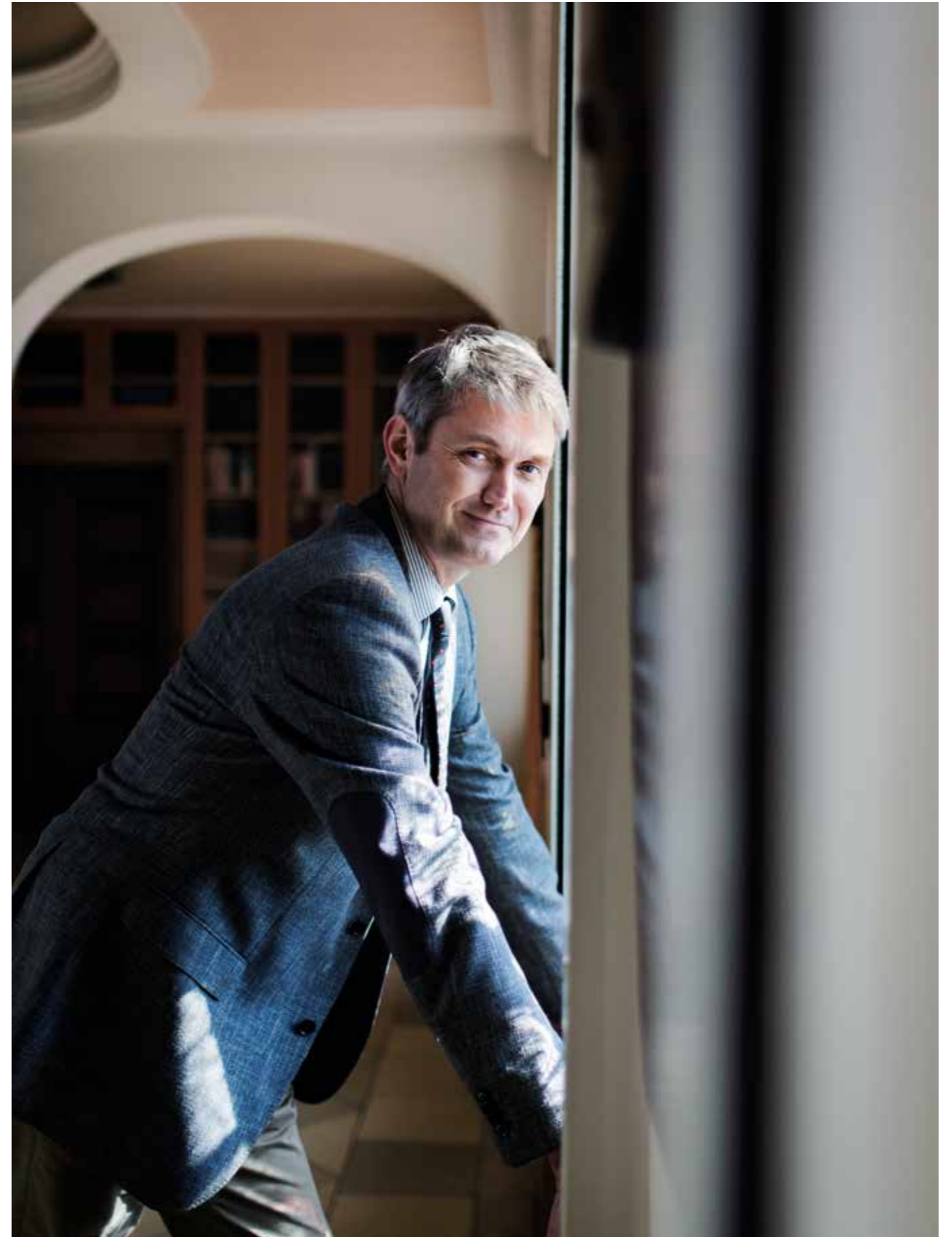




Foto: Jooss; Grafik: edlundsepp (Quelle: TUM)

Kaskade auszulösen, in deren Verlauf es dann zu einer gesteigerten Produktion sogenannter Myeloider Suppressorzellen kommt.

Also den Zellen, die dafür da sind, Immunantworten zu bremsen oder zu beenden?

Genau. Denn es ist so, dass natürlicherweise jede Entzündung irgendwann enden muss. Eine Entzündung läuft eben nicht automatisch wie eine Welle am Strand aus, sondern würde sich immer weiterentwickeln, wenn sie nicht irgendwann aktiv durch das Immunsystem wieder abgeschaltet wird.

Und wie macht sich das Bakterium diesen Mechanismus zunutze?

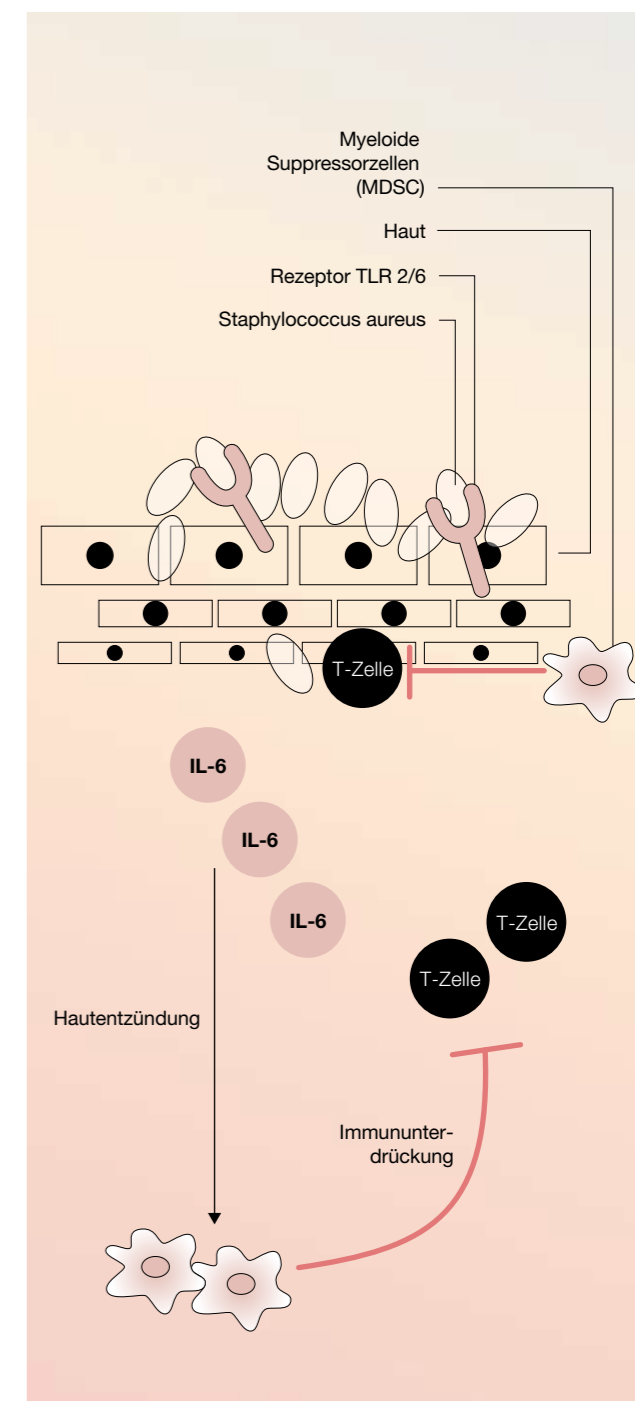
Die Massenproduktion der Myeloiden Suppressorzellen führt dazu, dass auch die antibakterielle Immunantwort auf der Haut reduziert wird. Es kommt zu einer weiteren Besiedelung und durch die steigende Anzahl von Bakterien wird der Entzündungsprozess weiter angefacht. Es schaukelt sich leider hoch. Je schlimmer jemand erkrankt ist, desto schlimmer ist er durch diesen Mechanismus betroffen.

Welche Konsequenzen haben diese Ergebnisse denn nun für die Therapie?

Das, was wir hier gefunden haben, ist für Patienten relevant, die schwer erkrankt sind, bei denen große Bezirke der Haut befallen sind. Unsere Befunde untermauern das Risiko und die Gefahr, in der diese Patienten schweben. Wir müssen sie zur intensivierten Therapie aufnehmen und sie gegebenenfalls systemisch mit Antibiotika behandeln und die Keimdichte reduzieren. Ein großes Problem sind die gegen Antibiotika resistenten Staphylokokken. Das Wichtigste ist, dass wir nicht mit Antibiotika, die mit spezifischen Resistenzmechanismen von Bakterien abgewehrt werden können, auf der Haut arbeiten, sondern mit antiseptisch wirksamen Substanzen, gegen die die Bakterien keine Resistenzen entwickeln können. In der Dermatologie verwendeten wir vor vielen Jahrzehnten antiseptische Farbstoffe. Dann wurden sie verpönt, und jetzt haben sie eine Renaissance.

Was war denn für Sie als Wissenschaftler das spannendste Resultat?

Eigentlich gab es zwei interessante Ergebnisse. Erstens hat uns überrascht, dass schon allein eine Besiedelung der Haut mit Staphylococcus aureus ausreicht, um diese Mechanismen in Gang zu bringen. Von Patienten mit Blutvergiftung weiß man, dass ein sehr ähnlicher Mechanismus des angeborenen Immunsystems eine große Rolle dabei spielt, dass diese Patienten so lebensgefährlich krank werden. Auch dabei ist ein bestimmter Rezeptor für eine bestimmte Subart von Bakterien, die sich dann im Blut verbreiten, von großer Bedeutung. Nur ist es bei der >



Wie Staphylococcus aureus Bakterien bei Neurodermitis-Patienten das Immunsystem ausbremsen: Das angeborene Immunsystem erkennt die Bakterien auf der Hautoberfläche über Toll-Like-Rezeptoren (TLR 2/6). Das adaptive Immunsystem produziert Immunzellen (T-Zellen), die zur Haut wandern und das Pathogen bekämpfen. Allerdings triggert S. aureus auch die Produktion von Interleukin-6 (IL-6), das die Entzündungsreaktion reguliert. Das Immunsystem produziert daraufhin Myeloide Suppressorzellen (MDSC), die die Aktivierung und die Wirkung der T-Zellen hemmen. In der Folge nimmt die Zahl der Bakterien zu und die Entzündung wird weiter angefacht.



“Wichtig ist, dass wir nicht mit Antibiotika auf der Haut arbeiten, sondern mit antiseptisch wirksamen Substanzen, gegen die die Bakterien keine Resistenzen entwickeln können.”

Tilo Biedermann

Sepsis der TLR-4 und nicht TLR-2 wie bei der Neurodermitis. Was in unserem Fall wirklich spannend ist, ist unsere Beobachtung, dass es offensichtlich ausreicht, wenn nur die Haut infiziert ist und die Keime gar nicht ins Innere des Menschen oder unseres Modells vordringen. In beiden Fällen wird der entzündungsfördernde Botenstoff Interleukin 6 enorm hochreguliert. Was im Fall der Neurodermitis dazu führt, dass eben auch die Produktion von Myeloiden Suppressorzellen angeregt wird, was letztlich die ganze Gegenreaktion ad absurdum führt.

Und der zweite Aha-Effekt?

Das war die Feststellung, dass – obwohl das angeborene Immunsystem an sich ein relativ starres System ist – wir jetzt gesehen haben, dass über dasselbe Schloss eine das Immunsystem unterdrückende und eine das Immunsystem amplifizierende Wirkung vermittelt werden kann. Wir haben einen Rezeptor – das Schloss – und wir haben einen Liganden – den molekularen Schlüssel – und wenn der Schlüssel ins Schloss passt, dann springt die Alarmanlage an. Wie wir aber hier gesehen haben, kann derselbe Schlüssel ganz unterschiedliche Bedeutung für das Immunsystem haben. Es ist eben nicht so, dass ich damit entweder nur auf- oder nur zusperren kann. Offensichtlich geht beides. Für mich der aufregendste Befund der letzten Jahre war, dass wir komplexer denken müssen um zu verstehen, dass nicht jedes binär aussehende Modell auch so funktioniert.

Ist das nicht manchmal zum Verzweifeln?

Doch. Ich sage immer, Forschung ist wie wenn man in den Nebel tritt und versucht einen Pfad zu finden, den es vielleicht gar nicht gibt, weil man der erste ist, der dort marschiert. Manchmal hat man einen Anfall von Verzweiflung. Auf der anderen Seite, wenn die Neugier und die innere Motivation groß genug sind, ist genau auch das dasjenige, was einen herausfordert, das man trotzdem weitergeht.

Weiter gehen, heißt in dem Fall auch breiter zu fokussieren – oder?

Das angeborene Immunsystem ist immer sehr linear untersucht worden. Also ein Ligand und ein Rezeptor, sprich ein Schlüssel und ein Schloss und dann passiert a, vielleicht noch b. Aber jetzt wissen wir: So läuft das nicht. Das angeborene Immunsystem ist hochkomplex und integriert viele Informationen auf einmal. Das kann zu einem völlig gegensätzlichen Output führen. Abhängig ist das davon, wie die Umgebungsinformation für das Immunsystem gerade aussieht, wenn der Schlüssel ins Schloss gesteckt wird, zum Beispiel welches Entzündungsmilieu vorliegt oder welche anderen Begleitinformationen noch auf das Immunsystem einwirken. Letztlich ist es eine Kombinatorik von Informationen, die das Endergebnis beeinflusst. Das ist Biologie. Ist auch eigentlich logisch, aber man muss es sich erarbeiten.

Das Interview führte Birgit Fenzel

Picture credit: Jooss



Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie

Die Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie gehört zum Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München. Sie befindet sich in Schwabing "am Biederstein" gleich neben dem Englischen Garten. In der Klinik werden sämtliche Hauterkrankungen und allergische Erkrankungen behandelt. Hierzu verfügt sie über eine große Allgemeinambulanz, Privatambulanz sowie viele Spezialsprechstunden. Hier erfolgen die Erstdiagnostik und Einleitung therapeutischer Maßnahmen sowie die weitere Betreuung und die eventuelle Einweisung zur stationären Behandlung. Für die Patienten steht ein erfahrenes Expertenteam aus über 30 Ärzten zur Verfügung. Sie behandeln im Jahr über 3.000 Patienten stationär und über 35.000 Patienten ambulant. Besonders enge Kooperationen gibt es zwischen der Klinik und dem "ZAUM – Zentrum Allergie und Umwelt", in dem die Einflüsse von Umweltfaktoren auf Entstehung, Auslösung und Unterhaltung von Allergien interdisziplinär und kliniknah erforscht werden.