

## Psoriasis – epitheliale Abwehr und die Entwicklung des Metabolischen (Insulin-Resistenz-) Syndroms

### *Psoriasis-Epithelial Resistance and the Development of a Metabolic (Insulin-Resistant) Syndrome*

#### Zusammenfassung

Mit Entzündung und Hyperproliferation sind in der Psoriasis zwei grundlegende Phänomene der Abwehr vereint. Viele Endprodukte des entzündlichen Geschehens finden sich in der pathologischen Hornschicht wieder. Neben zahlreichen Zytokinen, Chemokinen, Komplementspaltprodukten und weiteren pro-entzündlichen Mediatoren lassen sich insbesondere antimicrobielle Peptide in z. T. auffallend grossen Mengen in den Hornmassen der Hautoberfläche nachweisen. Immunologische Prinzipien der angeborenen Abwehr spielen augenscheinlich eine Rolle. Als Folge der jahrzehntelangen chronischen Entzündung entwickeln, wie jüngste Ergebnisse zeigen, Psoriasis-Patienten häufig Zeichen des so genannten Metabolischen Syndroms mit Hochdruck, Dyslipidämie, Übergewicht, Diabetes und koronarer Kardiopathie. Daraus ergeben sich wichtige Konsequenzen in der Betreuung der Patienten.

Zu den Besonderheiten der menschlichen Haut zählen der Verlust von Pigment und Körperhaaren. Beide Phänomene sind Merkmale einer phylogenetischen Entwicklung, die dem Menschen im Vergleich zu der Haut anderer, auch verwandter Spezies eine biologische Sonderstellung verschafft. Mit dem Verlust beider Merkmale scheinen wichtige Schutzfunktionen aufgegeben zu sein, die besonders dem Schutz vor UV-Licht und dem schützenden Effekt vor mechanischen Traumen und der Gefahr einer daraus sich entwickelnden Infektion dienen.

#### Abstract

Psoriasis represents a chronic inflammatory disorder which shows an abundance of pro-inflammatory mediators. These include cytokines, chemokines, complement split products and antimicrobial peptides present within the scale material of lesional surfaces. Some of these provide evidence for participation of innate immune mechanisms. Recent data demonstrate that signs of the metabolic syndrome (insulin resistance syndrome) are more often present in psoriasis patients as compared to controls or other skin diseases. This is likely the result of chronic inflammatory reactions in the skin similar to pathophysiologic consequences seen in rheumatoid arthritis. Such observation emphasize the need for long term care in these patients.

Wenngleich diese Merkwürdigkeiten zur Zeit wohl nur hypothetisch diskutiert werden können, ist nicht auszuschließen, dass sich im menschlichen Integument in der Folge ein hochentwickeltes Potenzial an Abwehrfunktionen aufbaute.

Das morphologische und pathophysiologische Korrelat von Abwehr ist die Entzündung. Sie ist in der menschlichen Haut in höchster Vielgestaltigkeit entwickelt. In keiner Spezies zeigen sich vergleichbar viele und unterschiedliche Beispiele von „Hautentzündung“ und kein Organ und keine Haut weist eine vergleichbar hohe Morbidität auf. Die hohe Morbidität des Haut-

#### Institutsangaben

Hautklinik Kiel, Universitätsklinikum Schleswig Holstein

#### Widmung

Nach einem Vortrag gehalten am 15. 5. 2004 anlässlich eines Symposiums „100 Jahre Klinikum Minden“.

#### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Enno Christophers FRCP · Hautklinik · Schittenhelmstraße 7 · 24105 Kiel

#### Bibliografie

Akt Dermatol 2004; 30: 289–292 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York · DOI 10.1055/s-2004-825850 · ISSN 0340-2541

organs ist weltweit Inhalt der dermatologisch-ärztlichen Versorgung.

## Programme der kutan-entzündlichen Abwehr

Entzündliche Abwehr wurde früher in *unspezifisch* und *spezifisch* unterschieden. Spezifisch nannte man beispielsweise die entzündliche Reaktion auf Infektionen, die wie Lues oder Tbc mit Granulombildung und lymphozytären Infiltraten einhergingen. Sie zeigten damit eine bestimmte morphologische Prägung, die sich von den neutrophilenreichen und eher akuten Infektionsformen unterschied. Großes Interesse galt dabei den intrazellulär fortbestehenden Erregerformen, während extrazelluläre Infektionen z. B. mit Streptokokken oder Staphylokokken und anderen häufigen Erregern vielfach eher vordergründig behandelt wurden.

Durch die Entwicklung der Transplantationsmedizin [1,10] trat zwangsläufig die durch Lymphozyten, insbesondere T-Zellen, vermittelte Abwehr in den Vordergrund. Die erworbene (adaptive) Immunreaktion weitete sich zu einem alles beherrschenden Wissensgebiet aus, das wie kaum ein anderes das medizinische Denken bis zum heutigen Tag prägt. Die Kenntnisse über T-Zellaktivierung, Antigen-Präsentation, Migration und Gedächtnis boomten. Zurück blieb die sog. unspezifische Abwehr.

In den sechziger Jahren begann man sich der unspezifischen Abwehr zu erinnern. Es entwickelte sich ein zunächst kleiner Wissenschaftszweig, der Interesse fand an der Biologie der entzündlichen Effektormechanismen, insbesondere an Mediatoren der Entzündung, der Aktivierung von Neutrophilen, chemotaktischer Migration, Phagozytose, Komplement, lipidchemotaktischen Faktoren, Bildung von toxischen Radikalen und den damit verbundenen Krankheiten.

Abwehr von „Fremd“ galt in der erworbenen wie in der angeborenen Immunologie als das alleingültige Prinzip. Bald aber fragte man sich, welche Mechanismen es niederen Lebewesen, insbesondere Wirbellosen ohne immunkompetente Zellen oder Phagozyten gestatten, in einer Welt der permanenten mikrobiellen Bedrohung zu überleben. Das war der Beginn des Verständnisses für die epitheliale Abwehr [2,11].

Nachdem Zoologen und Zellbiologen an *Drosophila*, an Larven und Nematoden gezeigt hatten, dass bei niederen Lebewesen und Pflanzen Abwehrmechanismen vorkommen, die in Abwesenheit eines Immunsystems das Überleben wirkungsvoll garantieren, fanden sich vermehrt Wissenschaftler, die an höheren Lebensformen diese Abwehr studierten.

Vor etwa zwei Jahrzehnten entdeckte man ein Schutzsystem, das an menschlicher Haut und den epithelialen Säumen innerer Organe, insbesondere Lunge und Darm, der antimikrobiellen Abwehr diente.

Dieses Schutzsystem ist weitaus älter als alles bisher Erforschte zum Schutz und zur Aufrechterhaltung der Integrität von Vielzellern. Die Erforschung immunologischer Schutzfunktionen vollzog sich augenscheinlich entgegengesetzt zur phylogenetischen

Entwicklung: dem zellulären und humoralen System der adaptiven Immunabwehr schenkt die Wissenschaft (nach wie vor) größte Aufmerksamkeit, während Entzündung und angeborene (engl. innate) Abwehr bis in jüngster Zeit nachgeordnetes Interesse fanden.

Zentrale Rolle in dieser angeborenen Form der Abwehr spielt die Epithelzelle, sowohl in Mukosa wie an der äußeren Haut (den Keratinozyten der Epidermis). Dachten bisher vor allem Dermatologen und wenige Zellbiologen, die sich dafür interessierten, die prinzipiellen Aufgaben der Epidermis beschränkten sich auf die Leistungen der terminalen Differenzierung, der Lipid-Synthese, Keratin-Synthese, Barrierebildung sowie Zellteilung und Migration, so hat man heute gelernt, das hohe sekretorische und sensorische Potenzial der Epithelzelle (und des Keratinozyten) zu schätzen.

## Psoriasis als Modell für „epitheliale Abwehr“

Für die Erforschung von Mechanismen der epithelialen Abwehr am Menschen diente die psoriatisch erkrankte Haut als ein Fundus für viele neue Erkenntnisse.

Psoriatisch erkrankte Haut besitzt für das Studium der Abwehr herausragende Qualitäten:

- wesentliches Merkmal der Erkrankung ist eine persistierende (chronische) Entzündung der Haut.
- Eine Vielzahl von Zytokinen und Chemokinen sowie pro-entzündlichen Mediatoren, vor allem C5a, C5a desarg sowie Lipidmediatoren, sind hochreguliert und finden sich quantitativ vermehrt im Schuppenmaterial wieder.
- Antimikrobielle Proteine und Peptide werden verstärkt an der Oberfläche der erkrankten Haut nachweisbar.
- Vorherrschender Zelltyp ist neben einzelnen aktivierten T-Zellen der neutrophile Granulozyt.
- Therapeutische Erfahrungen, die mit TNFα-Blockern bei chronischer Plaque-Typ- wie auch bei pustulöser Psoriasis gewonnen wurden, weisen dem Panzytokin **TNFα** eine Schlüsselrolle zu, und
- Psoriasis zeigt eine auffällige Assoziation mit bestimmten Erkrankungen, die für die Morbidität der Bevölkerung hohe Relevanz besitzen.

Psoriatische Schuppen boten sich an als ein reichhaltiges Ausgangsmaterial für die Isolation und Charakterisierung von Substanzen der antimikrobiellen Abwehr [6,11]. Mit den besonders von J. M. Schröder an der Kieler Hautklinik entwickelten biochemischen Verfahren gelang es, eine Reihe neuer Abwehrsubstanzen (s. Tab. 1) zu isolieren und zu charakterisieren.

Damit entsteht vor unseren Augen ein Phänotyp, der sich durch Anreicherung pro-entzündlicher Signalsubstanzen, von Abwehrfaktoren, Abwehrzellen und einer verstärkten proliferativen Aktivität der Keratinozyten auszeichnet. Einem derartigen Phänotyp gleicht das pathophysiologische Muster einer erhöhten Infektabwehr [3].

Tab. 1 Aus menschlicher Haut isolierte antimikrobielle Peptide.  
HBD = humanes Beta-Defensin, ALP = Antileukoprotease

Gesunde Haut	Entzündung
Lysozym	HBD 2
HBD 1	HBD 3
ALP	RNAse 7
Dermcidin	Psoriasin

## Assoziierte Erkrankungen

Von besonderem Interesse erscheint die Assoziation der Psoriasis mit bestimmten Erkrankungen, die auf der einen Seite lange bekannt sind ist, auf der anderen Seite aber durch epidemiologische Untersuchungen der jüngsten Zeit noch stärker herausgearbeitet wurde [3].

Untersuchungen, die vor fast zwei Jahrzehnten an der Kieler Hautklinik durchgeführt wurden [7], ergaben, dass Patienten mit Psoriasis eine um die Hälfte verringerte Erkrankungsrate an Pyodermien und viralen Erkrankungen aufweisen. Geläufige Infektionserkrankungen wie Impetigo, Follikulitiden, Furunkel u. a. fanden sich signifikant seltener als in der nichtpsoriatischen Vergleichskohorte (Patienten der Hautklinik) oder an Neurodermitis und weiteren Merkmalen einer Atopie leidenden Patienten.

Überraschend häufig waren es übergewichtige Psoriatiker, die an Hochdruck, Diabetes, Dyslipidämie litten und häufig herzkrank waren. Die Vergesellschaftung von Risikofaktoren wie Hochdruck, Diabetes mellitus, Adipositas, Dyslipidämie und koronarer Herzerkrankung, vielfach ergänzt durch belastende Lebensführung (Rauchen, Alkoholabusus) werden als Metabolisches Syndrom (auch Insulin-Resistenz-Syndrom, IRS) zusammengefasst [5,13].

Zeichen des Insulin-Resistenz-Syndroms fanden sich durchweg bei Patienten, die wegen schwerer und/oder therapieresistenter Psoriasis stationär aufgenommen worden waren. Daraus wird erkennbar, dass es sich um ausgedehnte und lang dauernde Formen der Psoriasis handelte.

Die früheren Ergebnisse wurden jüngst in einer detaillierten Studie an 600 Patienten der Kieler Hautklinik bestätigt [14]. Augenscheinlich zeigen an schwerer Psoriasis erkrankte Patienten signifikant häufiger die Komplikationen eines Insulin-Resistenz-Syndroms.

Von schwedischen Autoren wurden diese Beobachtungen vor kurzem ergänzt. So fanden Mallbris et al. [8,9] eine im Vergleich zu Kontrollpersonen doppelt so hohe Letalität durch Herzinfarkt. Es handelte sich um Patienten, die wegen der Schwere der Psoriasis stationär behandelt wurden, während bei ambulant behandelten Patienten die Infarkthäufigkeit unverändert war [9].

Auffallend ist eine Ähnlichkeit zum Krankheitsbild der Rheumatischen Arthritis (RA), die gleichfalls die Merkmale Dyslipidämie, Hochdruck, Diabetes und vor allem Koronarerkrankung zeigt. In-

teressant erscheint auch hier die signifikant erhöhte Bereitschaft zur Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung, die, wie Studien zeigen, eine erhöhte Letalität durch koronaren Herztod bei Patienten mit RA zur Folge hat [12,13]. Die beschleunigt verlaufende Atherogenese mit Bildung atheromatöser Gefäßveränderungen wird als bedeutende Ursache für Morbidität und Mortalität der RA-Patienten angesehen [12].

Zusammenhänge zwischen den genannten unterschiedlichen Formen einer organmanifesten chronischen Entzündung (RA, Psoriasis) und der Entwicklung von Insulinresistenz und Metabolischem Syndrom wurden in jüngster Zeit genauer definiert. So wird vermutet, dass besonders die lang dauernde und vom Grad der Entzündung abhängige Freisetzung von pro-entzündlichen Zytokinen, insbesondere TNF $\alpha$  und Il-6, zu Insulinresistenz mit Diabetes, Dyslipidämie, Atheromatose und den Folgemerkmalen wie Hochdruck und kardiale Komplikationen führt [13]. Blutspiegel von TNF $\alpha$  ergaben vielfach nicht erhöhte Werte, so weit übliche Messverfahren eingesetzt wurden. Jedoch erscheinen geringe Veränderungen von zirkulierenden pro-entzündlichen Zytokinen bedeutsam für die sich langfristig ergebenden Folgen dieser chronischen Stimulierung des Endothels, des Fettstoffwechsels und der Insulin-Regulation zu sein.

Bei der Psoriasis scheint offensichtlich die gleiche pathophysiologische Entwicklung ihren Ausgang zu nehmen. Die relativ selten zu spontanen Remissionen neigende, viel eher progredient verlaufende Dermatose kann auf der Basis der chronisch persistierenden Entzündung in die phänotypische Vielfalt des IRS münden. Die Schuppenflechte als eine Erkrankung der Haut gewinnt damit eine andere, bedeutsame Dimension, da sie langfristig zu bedrohlichen Folgeerkrankungen führen kann.

Aus den Folgen einer schweren und langwierigen Psoriasis ergeben sich somit entscheidende Aufgaben:

- die frühzeitige und dem Krankheitsverlauf angepasste Therapie,
- frühe Erkennung der Zeichen eines beginnenden IRS,
- sorgfältige Kontrolle aller internistischer Begleit- und Folgeerkrankungen.

Psoriasis zeigt wie bisher ein buntes Spektrum an neuen Erkenntnissen. Dazu zählen Einblicke in die längst nicht abgeschlossene Pathophysiologie, die schwierig zu gewinnenden Einsichten in die Genetik, immer umfangreicher werdende Therapiemodalitäten, Lebensqualitätsfragen und nun auch die Einbettung in ein Cluster von assoziierten Erkrankungen. Wahrscheinlich ist die Geschichte der Psoriasis damit noch nicht zu Ende.

## Literatur

- <sup>1</sup> Billingham RE, Silvers WK, Wilson DB. Further studies on tissue transplantation immunity. II. The origin, strength and duration of actively and adoptively acquired immunity. Proc R Soc Lond Biol 1963; 143: 58–80
- <sup>2</sup> Boman HG. Peptide antibiotics and their role in innate immunity. Ann Rev Immunol 1995; 13: 61–92
- <sup>3</sup> Christophers E. Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum. Clin exp Dermatol 2001; 26: 314–320
- <sup>4</sup> Lehrer RI, Ganz T. Antimicrobial peptides of human neutrophils. Blood 1990; 76: 2169–2181

- <sup>5</sup> Dessein PH, Stanwix AE, Joffe BI. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: acute phase response related decreased insulin resistance and high-density lipoprotein cholesterol as well as clustering of metabolic syndrome features in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002; 4: R5
- <sup>6</sup> Harder J, Bartels J, Christophers E, Schröder JM. Peptide antibiotics from human skin. *Nature* 1997; 387: 861
- <sup>7</sup> Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 982–986
- <sup>8</sup> Mallbris L, Yin L, Ekblom A, Ståhle-Bäckdahl M. Psoriasis is highly associated with increased risk for fatal cardiovascular disease. 31. Annual ESDR Meeting Stockholm: 2001
- <sup>9</sup> Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelof B, Ekblom A, Ståhle-Beckdahl M. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not outpatients. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 225–230
- <sup>10</sup> Medarwar PB. The behaviour and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits. *J Anat* 1944; 78: 176–99
- <sup>11</sup> Schröder JM. Epithelial peptide antibiotics: clinical significance. *Bio Drug* 1999; 11: 293–300
- <sup>12</sup> Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002; 46: 862–873
- <sup>13</sup> Wallenberg-Jonsson S, Johansson H, Öhman ML, Rantapää-Dahlquist S. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study from disease onset. *J Rheumatol* 1999; 26: 2562–2571
- <sup>14</sup> Weichenthal T, Schmitt DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E. Metabolic Syndrome Features in Lasting and Severe Psoriasis. Submitted, 2004

## Buchbesprechungen

### Dermatologische Infektiologie

A. Plettenberg, W. Meigel

Stuttgart: Thieme, 2004. 2. Aufl., 592 S., 206 Abb. Geb. 139,- €. ISBN 3-13-137732-1

Endlich ist sie da, eine zusammenfassende Darstellung der Infektiologie in der Dermatologie und Venerologie und eine Übersicht über die Infektionen und deren Folgen, die einem Hautarzt in seiner Tätigkeit willfahren können. Sie stammt aus dem Allgemeinen Krankenhaus St. Georg in Hamburg, resp. dessen ifi-Institut für interdisziplinäre Infektiologie und Immunologie (Andreas Plettenberg) und der Dermatologie (Wilhelm Meigel). Die Herausgeber präsentieren den Stoff zusammen mit 50 berufenen Autoren in 175 straff und einheitlich gegliederten Kapiteln, die nach einem vielseitigen Grundlagenteil folgende Abschnitte anbieten: Virale Infektionen, Pilzinfektionen, Bakterielle Infektionen, Epizoonosen, Protozoen, Wurmkrankheiten und Prionen. Endlich ist sie da, die umfassende Darstellung! Erschlossen wird sie durch die bald einmal vertraute Systematik und erschließbar durch die ausführliche Inhaltsangabe und ein vorzügliches Sachwortverzeichnis. Das Allgemeine Krankenhaus St. Georg in Hamburg beschäftigt sich seit 1823 in besonderem Maße mit dermatologischen Infektionen, hat große Kompetenz erworben und hält diese über viele Generationen hoch qualifizierter Chefarzte aufrecht. Dort wurden alle Imponderabilitäten und Läufe der Zeit mitgemacht, ja mitgestaltet. Infektionen kamen und gingen, Epidemien machen auf und ab, und sie spiegeln die Ansteckungsmöglichkeiten wieder, die Krieg und soziale Geschehnisse den Menschen bieten. Dazu kommen die Kenntnisse und Eigenheiten der Lebensumstände und Zyklen der Erreger, die sich im Wechselspiel mit ihrem Wirt Mensch und dessen Haut manifestieren. Allerdings kommt Letzteres eher etwas zu kurz, geopfert wohl den erfrischenden Zwängen systematischer Vorgaben. Ein buntes Bild, fürwahr, und ein wertvolles Buch, das 2003 im Blackwell Verlag Berlin erschien und jetzt in der 2. Auflage beim Georg Thieme Verlag in Stuttgart!

E. G. Jung, Heidelberg

### Neurocutaneous Disorders

E. S. Roach, V. S. Miller

Cambridge: University Press, 2004. 356 S. Geb. 120,- £ ISBN 0521781531

Endlich liegt ein ausführliches und aktuelles Buch über die Vielfalt neurokutaner Erbkrankheiten und Syndrome vor. Es ist eine Freude, darin auf den Weg zu gehen. In 38 Kapiteln werden die wichtigsten, die häufigen und auch die selteneren neurokutanen Krankheiten vorgestellt. Die zwei Herausgeber, Neurologen alle beide, scharen 47 Autoren um sich, alles Spezialisten ihrer Anteile, und bringen eine einheitliche Linie in die Darstellung. Neurologen sind mit den Dermatologen und den Ophthalmologen die Pioniere der klinischen Erfassung und Beschreibung der neurokutanen Syndrome gewesen, und sie haben die Genetiker herangezogen, erfolgreich und breit wirksam. Die Einführung ins Buch, ein Kapitel über die Genetik und ein anderes über die klinische Diagnostik zeigen den Sinn für die klinische Praxis und die entsprechende Erfahrung. Tabellen und Aufstellungen von Symptomen ermöglichen den Zugang. Die Dermatologie ist mit der Neurologie breit und vielfältig beteiligt, während in der Autorenschaft die Neurologen überwiegen. Dennoch ist die Dermatologie erfreulich gut und ausführlich dargestellt. Ophthalmologen, Pädiater, Genetiker, Geburtshelfer, Psychiater, Kardiologen und Endokrinologen vervollständigen die Gruppe der Autoren auf das Beste. Neben den USA ist Europa und Brasilien gut vertreten. Die einzelnen Krankheitsbilder werden klinisch, pathologisch-anatomisch und molekularbiologisch vorgestellt, die Symptome werden gezeigt, in der Häufigkeit gewertet und in der Chronologie ihrer Manifestation. Bedeutsam erscheinen viele Krankheitsbilder erst in ihrer Heterogenität, in den verwirrenden familiären Konstellationen und der Einschränkung ihrer Symptome. Alles ist berücksichtigt und einbezogen. Die Bilder sind gut ausgesucht, aussagekräftig und ansprechend wiedergegeben. Die Tabellen in den einleitenden 3 Kapiteln, die Inhaltsangabe und ein hervorragender Index am Schluss helfen sich zurechtzufinden, vor allem unter dem Druck des klinischen Alltags. Und dies alles auf 328 Seiten, übersichtlich, handlich und anwendungsfreundlich. Hoherfreulich und zum Gebrauch zu empfehlen!

E. G. Jung, Heidelberg