

Zur Rolle des angeborenen Immunsystems bei atopischer Dermatitis

Eine chronisch rezidivierende kutane Entzündung, die Besiedlung oder Infektion der Haut durch Gram-positive Bakterien und die Neigung zu viralen Komplikationen sind Kennzeichen der atopischen Dermatitis. Diese Aspekte und ihre gegenseitige Beeinflussung ermöglichen ein tiefergehendes Verständnis der Pathogenese der atopischen Dermatitis. Das angeborene Immunsystem spielt bei diesen komplexen Prozessen, wie wir heute wissen, eine entscheidende Rolle.

Die Entdeckung von Mechanismen der Pathogenerkennung, die Modulation der erworbenen Immunantwort durch Mikroorganismen und die Regulation der Immunhomöostase an Epithelien werden wesentlich von der angeborenen Immunität bestimmt. Neuere Untersuchungen zeigen wie das angeborene Immunsystem bei atopischer Dermatitis zur Krankheitsexazerbation beiträgt, aber auch therapeutisch genutzt werden kann. Ein Überblick über aktuelle Entwicklungen wird im vorliegenden Beitrag gegeben.

Angeborenes Immunsystem

Das angeborene oder auch natürliche Immunsystem repräsentiert einen Anteil des Immunsystems und ermöglicht in Abwesenheit einer erworbenen oder adaptiven Immunität die Abwehr von Mikroorganismen, die die Integrität des Organismus bedrohen [14].

➤ Kennzeichnend für die angeborene Immunität ist ihre rasche Aktivierung, die eine erste Immunantwort auslöst.

Das angeborene Immunsystem kann in 2 Hauptbestandteile untergliedert werden. Zum einen in einen sekretorischen Teil, der vor allem durch die antimikrobiellen Peptide (AMPs), die eine bedeutende Rolle bei der Infektabwehr an Epithelien spielen, repräsentiert wird. Weiterhin zählen auch Komplementfaktoren und Akute-Phase-Proteine, wie z. B. C-reaktives Protein (CRP), dazu. Zelluläre Bestandteile und Pathogenerkennungszellrezeptoren (PRR) stellen die zweite Komponente des angeborenen Immunsystems dar. Zu den bekanntesten und mittlerweile am umfassendsten charakterisierten PRR zählen die Toll-like-Rezeptoren (TLR; [24]). Das Gen „Toll“ wurde zuerst in der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* entdeckt, und seine Bedeutung für die Abwehr von Mikroorganismen wurde im weiteren Verlauf beschrieben [18]. Infolge des Nachweises eines homologen Gens („Toll-like“) beim Menschen Ende der 1990er-Jahre und der daraus resultierenden intensiven Forschungstätigkeit auf diesem Gebiet wurden eine Vielzahl von TLRs beschrieben und ihre Bindungspartner charakterisiert [24].

Einer der ersten charakterisierten TLR-Liganden war Lipopolysaccharid (LPS), ein Bestandteil der Zellwand Gram-negativer Bakterien, der an TLR4 bindet. In weiteren Untersuchungen hat sich im gezeigt, dass PRR molekulare Muster („pattern“) von Mikroorganismen erkennen. Diese Bindungsmuster werden als „pa-

thogen“ oder „microbe associated molecular pattern“ (PAMP/MAMP) bezeichnet. PAMPs bestehen im Allgemeinen aus Strukturen, die für die Integrität des Mikroorganismus essenziell sind und die nicht durch Mutation so weit verändert werden können, dass sie von PRR nicht mehr erkannt werden. PAMPs signalisieren dem Organismus meist die Anwesenheit von „Gefahr“. Nach Bindung eines PAMPs an einen PRR kommt es zur Aktivierung von intrazellulären Signaltransduktionskaskaden, unter denen der NFκB-Signalweg eine bedeutende Rolle spielt: Er führt zur Transkription von Genen, die inflammatorische Zytokine, wie z. B. TNF-α, Interleukin (IL)-6 oder IL-12, kodieren [1, 16]. Aber auch entzündungshemmende Zytokine, wie z. B. IL-10, werden durch Aktivierung von TLR induziert. Dies ist wichtig, damit eine entzündliche Immunantwort auch wieder beendet werden kann und nicht ungebremst fortschreitet [22].

» Die angeborene Immunität bestimmt die Qualität der adaptiven Immunantwort

Die zunehmende Erkenntnis über die Mechanismen der angeborenen Immunität zeigte, dass nicht nur die erste rasche Immunantwort durch sie eingeleitet wird, sondern dass auch die nachfolgende adaptive Immunantwort, die durch T- und B-Zellen vermittelt wird, entscheidend in ihrem Ausmaß und ihrer Qualität durch sie bestimmt wird. Zentral in diesem Prozess sind dendritische Zellen (DZ), die an Oberflächenorganen wie der Haut ein dichtes Netz von „Wächterzellen“ bil-

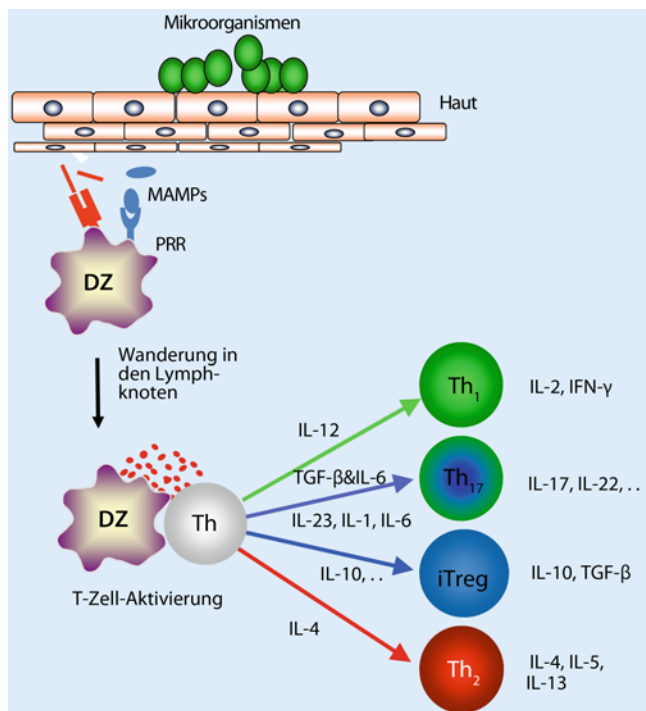


Abb. 1 ▲ Dendritische Zellen sind die Schnittstelle zwischen angeborener und erworbener Immunität. Dendritische Zellen agieren als „Wächterzellen“ an Oberflächenorganen wie der Haut. Sie detektieren Mikroorganismen über die Bindung von PAMPs/MAMPs („pathogen“/„microbe associated molecular pattern“). Nach Aktivierung wandern sie in die lokoregionären Lymphknoten und stimulieren dort T-Zellen. Unter dem Einfluss von Zytokinen werden diese in verschiedene Subtypen polarisiert, die die Qualität der adaptiven Immunantwort bestimmen. DZ dendritische Zelle. (Aus [27])

den und durch Signale der natürlichen Immunität (PAMPs/MAMPs) stimuliert werden [26, 29]. Durch PAMPs aktivierte DZ wandern in Folge aus der Haut aus und in die lokoregionären Lymphknoten ein. Während dieses Prozesses reifen sie aus und können in den Lymphknoten T-Zellen aktivieren (Abb. 1). Unter dem Einfluss von Zytokinen werden naive T-Zellen dann in verschiedene T-Zell-Phänotypen, wie z. B. Th1, Th2, Th17, oder regulatorische T-Zellen polarisiert. So bestimmt die angeborene Immunität die Qualität der adaptiven Immunantwort [26].

Rolle der antimikrobiellen Peptide bei atopischer Dermatitis

Als antimikrobielle Peptide (AMP) werden Polypeptide bezeichnet, die aus 10 bis 50 Aminosäuren bestehen und an der Haut überwiegend von Keratinozyten gebildet werden [11]. Ihre Funktion besteht

in der Abwehr von mikrobiellen Erregern, für die sie verschiedene Mechanismen nutzen (Abb. 2). Die Familien der α - und β -Defensine, Ribonukleasen, Cathelicidine und S100-Proteine stellen die Hauptvertreter der AMPs dar.

» Die Funktion der antimikrobiellen Peptide besteht in der Abwehr von mikrobiellen Erregern

Die bedeutende klinische Relevanz antimikrobieller Peptide für Immunantworten der Haut wurde für die atopische Dermatitis im Jahr 2002 erstmals gezeigt. Im Gegensatz zu Patienten mit Psoriasis, bei denen eine vermehrte Expression von LL-37, einem Cathelicidin, und humanem β -Defensin 2 (HBD-2) gefunden werden konnte, ist die Aufregulation dieser AMPs in der Haut von Patienten mit atopischer Dermatitis reduziert [20]. Die Induktion von LL-37, HBD-2 und HBD-

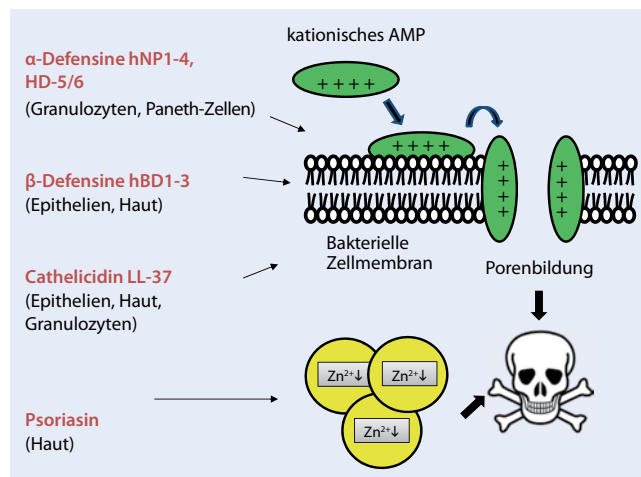


Abb. 2 ▲ Wirkmechanismen antimikrobieller Peptide. Defensine und Cathelicidine werden aufgrund ihrer positiven Ladung in die negativ geladene bakterielle Zellmembran eingebaut. Dadurch kommt es dort zur Bildung von Poren, die zum Verlust der Membranstabilität, zum Verlust intrazellulärer Flüssigkeit und letztendlich zum Absterben des Bakteriums führt. Der Wirkmechanismus von Psoriasis greift an der Deprivation von Zink (Zn^{2+} -Ionen) an, die für die Wirksamkeit bestimmter bakterieller Enzyme notwendig sind. AMP antimikrobielle Peptide

3 wird durch die Th2-Zytokine IL-4 und IL-13 inhibiert, womit auch die Besiedelung und konsekutive Infektion durch Staphylokokken bei Patienten mit atopischer Dermatitis erklärt werden kann [19].

Neben dieser sekundären Reduktion von AMPs durch Th2-Zytokine ist das AMP „Dermcidin“, das von Schweißdrüsen produziert wird, bei Patienten mit atopischer Dermatitis (AD) primär vermindert [21]. Funktionelle Konsequenzen der reduzierten Expression von AMPs sind beispielsweise eine reduzierte Kontrolle der Replikation von Vaccinia-Viren, was die Suszeptibilität zu generalisierten Herpesinfektionen (Eczema herpeticum) oder zu Infektionen mit Impfviren (Eczema vaccinatum) bei diesen Patienten mit erklärt [12, 13].

Konsequenzen der Aktivierung des angeborenen Immunsystems durch *Staphylococcus aureus*

Modulation der *Staphylococcus aureus*-induzierten TLR2-Aktivierung durch NOD-Proteine und IL-4

Wie bereits ausgeführt, ist die Haut bei Patienten mit atopischer Dermatitis besonders stark mit *Staphylococcus (S.) aureus* kolonisiert [4, 7]. Die Kolonisierung mit *S. aureus* korreliert klinisch mit dem Schweregrad der atopischen Dermatitis und trägt zur Chronifizierung und Exazerbation der Erkrankung bei. Welche Rolle das angeborene Immunsystem in diesen Prozessen spielt und über welche Mechanismen dies geschieht, wurde erst in den letzten Jahren näher untersucht.

» Die Kolonisierung mit *Staphylococcus aureus* korreliert klinisch mit dem Schweregrad der atopischen Dermatitis

Die Zellwand Gram-positiver Bakterien, zu denen *S. aureus* zählt, besitzt ein ausgeprägtes Gerüst aus Peptidoglykan (PGN), das den Hauptbestandteil der bakteriellen Zellwand ausmacht. PGN von Gram-positiven Bakterien wurde als Ligand für den intrazellulären Pathogenerkennungsrezeptor NOD2 beschrieben. Des Weiteren besitzen Staphylokokken in ihrer Zellwand verschiedene Lipoproteine (LP) und Lipoteichonsäure (LTA), die als Liganden für TLR2 beschrieben sind [8]. Damit kann von *S. aureus* durch LP und LTA TLR2 aktiviert werden, und durch PGN wird NOD2 gebunden.

Welche funktionellen Konsequenzen die Aktivierung dieser beiden Rezeptoren durch *S. aureus* hat, war lange unklar. Wir konnten zeigen, dass im Gegensatz zu dem TLR2-Liganden LTA monomeres PGN aus *S. aureus* alleine nicht in der Lage ist, über NOD2 dendritische Zellen zu aktivieren [25]. In Kombination mit LTA kommt es aber zu einer Ausreifung der DZ und zur Sekretion proentzündlicher Zytokine, wie z. B. IL-12 und IL-23 [25]. Die Spiegel von IL-12 und IL-23 sind dabei deutlich höher als bei Stimulation

Hautarzt 2015 · 66:90–95 DOI 10.1007/s00105-014-3563-z
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

T. Volz · S. Kaesler · Y. Skabytska · T. Biedermann

Zur Rolle des angeborenen Immunsystems bei atopischer Dermatitis

Zusammenfassung

Die Prozesse und Mechanismen des angeborenen Immunsystems wurden in den letzten Jahren zunehmend entschlüsselt. Dieser Teil des Immunsystems löst die immunologische Erstantwort aus und beeinflusst die nachfolgende erworbene Immunität in ihrer Qualität und Ausprägung. Störungen der angeborenen und erworbenen Immunität, Kolonisierung mit pathogenen Mikroorganismen und eine verminderte Barrierefunktion der Haut führen bei Patienten mit atopischer Dermatitis zu einem Teufelskreis einer sich selbst unterhaltenden und verstärkenden Entzündung. Erkenntnisse zu den Mechanismen der angeborenen Immunität und wie sie Mikroben erkennt und in biologische Signale übersetzt, erlauben, Pathogenese und klinischen

Verlauf der atopischen Dermatitis besser zu verstehen. Diese Erkenntnisse zur Rolle der angeborenen Immunität bei atopischer Dermatitis ermöglichen es auch, spezifische Ansatzpunkte für neue Therapieoptionen zu identifizieren, was vor dem Hintergrund der Erforschung des humanen Mikrobioms eine sehr grundlegende und vielversprechende Strategie ist. In diese hochaktuellen Konzepte soll im Rahmen dieses Beitrages ein Einblick gegeben werden.

Schlüsselwörter

Entzündung · Myeloid-derived suppressor cells · Natürliches Immunsystem · Staphylokokken · Toleranz

The role of the innate immune system in atopic dermatitis

Abstract

The mechanisms how the innate immune system detects microbes and mounts a rapid immune response have been more and more elucidated in the past years. Subsequently it has been shown that innate immunity also shapes adaptive immune responses and determines their quality that can be either inflammatory or tolerogenic. As atopic dermatitis is characterized by disturbances of innate and adaptive immune responses, colonization with pathogens and defects in skin barrier function, insight into mechanisms of innate immunity has helped to understand the vicious circle of ongoing skin inflammation seen in atopic dermatitis patients. Elucidating general mechanisms of the innate immune

system and its functions in atopic dermatitis paves the way for developing new therapies. Especially the novel insights into the human microbiome and potential functional consequences make the innate immune system a very fundamental and promising target. As a result atopic dermatitis manifestations can be attenuated or even resolved. These currently developed strategies will be introduced in the current review.

Keywords

Inflammation · Myeloid-derived suppressor cell · Innate immunity · Staphylococcus · Tolerance

mit LTA alleine. Als Konsequenz entstehen vermehrt inflammatorische Th1- und Th17-Phänotypen. Die Aktivierung des angeborenen Immunsystems durch *S. aureus* trägt also zu dem bereits bekannten Phänomen des Auftretens von Th1-Zellen in der chronischen Phase der atopischen Dermatitis (Th2 zu Th1 Switch) bei.

Charakteristisch für die akute Phase der atopischen Dermatitis ist die Dominanz einer durch Th2-Zellen medierte Entzündungsreaktion [3, 5]. In akuten Läsionen kann daher das Zytokin IL-4 nachgewiesen werden [9]. In einem Mausmo-

dell der atopischen Dermatitis konnte gezeigt werden, dass eine durch Th2-Zellen und IL-4 medierte Entzündung der Haut zunächst einen selbstlimitierenden Verlauf nimmt. Kommt es aber in einem von IL-4 dominierten Zytokinmilieu zur Aktivierung des angeborenen Immunsystems durch TLR2-Liganden, so ist die Entzündungsreaktion nicht nur stärker, sondern persistiert auch deutlich länger – sie chronifiziert [15]. Die dabei zugrunde liegenden Mechanismen konnten schrittweise aufgedeckt werden. Werden durch PAMPs DZ der Haut aktiviert, so

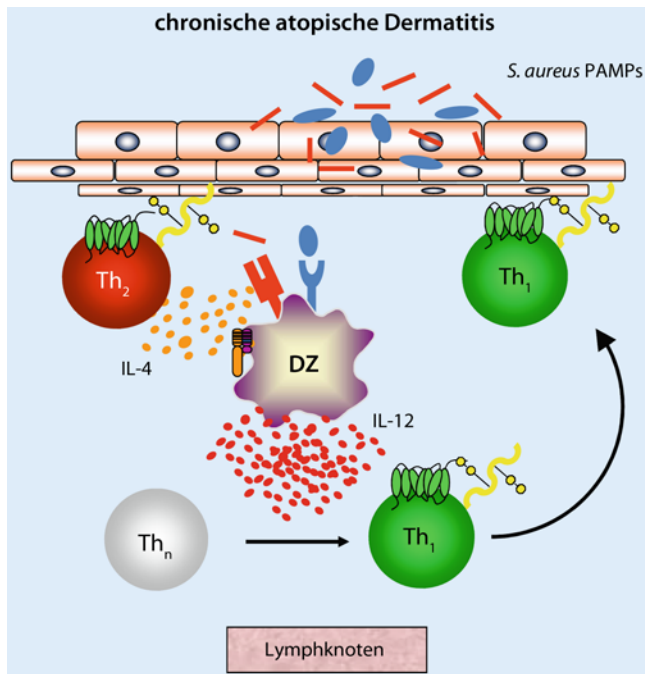


Abb. 3 ◀ Exazerbation und Chronifizierung der atopischen Dermatitis durch PAMPs („pathogen associated molecular pattern“) und IL-4. In Anwesenheit des Th2-Zytokins IL-4 produzieren durch PAMP aktivierte dendritische Zellen (DZ) signifikant mehr IL-12. Dadurch kommt es zur vermehrten Polarisierung von naiven T-Helfer-Zellen in Th1-Zellen. Dies führt zum Switch zur Interferon-γ-dominierten chronischen Entzündungsphase der atopischen Dermatitis (AD). (Aus [27])

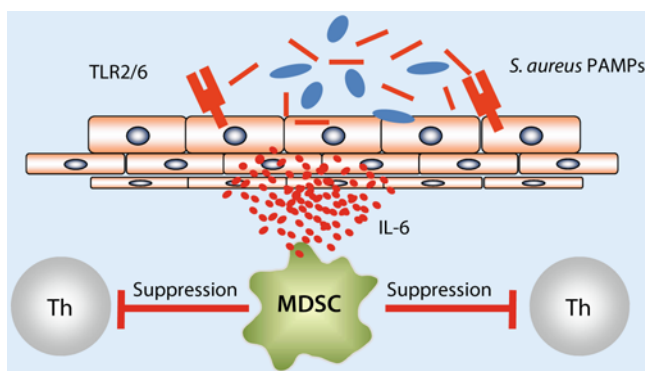


Abb. 4 ▲ Kutane Immunsuppression durch „myeloid-derived suppressor cells“ (MDSC). Bakterielle Lipoproteine von *Staphylococcus aureus* führen über die Aktivierung von TLR2/6 auf Keratinozyten zur Sekretion von Interleukin-6. Dies induziert die Bildung von MDSC, die effektiv die kutane Immunreaktion unterdrücken. In Folge kommt es zu bakteriellen oder viralen Infektionen, die zur Exazerbation der atopischen Dermatitis führen. PAMPs „pathogen associated molecular pattern“

produzieren diese IL-12. Dieses Zytokin bewirkt die Expression des Homing-Rezeptors CLA auf Th2-Zellen, sodass diese vermehrt in die Haut einwandern können [6]. Die verstärkte Sekretion des Th2-Zytokins IL-4 und die Aktivierung des angeborenen Immunsystems durch TLR2-Liganden von *S. aureus* führen dann zur Suppression des antiinflammatorisch wirkenden Zytokins IL-10 und zu einer Verstärkung der Sekretion des proentzündlichen Zytokins IL-12. TLR2-Liganden, wie sie von *S. aureus* produziert werden, können also im Zusammenspiel mit IL-4 eine akute Dermatitis in eine chronische Entzündungsreaktion der Haut überführen

(Abb. 3). Dabei besitzt das Zytokin IL-10 eine Schlüsselrolle, denn die Gabe von exogenem IL-10 verhindert diese persistierende Entzündung. Eine im Modell gezeigte gezielte Aktivierung dieses entzündungshemmenden Mechanismus durch das angeborene Immunsystem stellt somit eine neue therapeutische Strategie für die atopische Dermatitis dar.

Kutane Immunsuppression durch *Staphylococcus aureus*-Lipoproteine

Patienten mit atopischer Dermatitis haben eine hohe Suszeptibilität für generali-

sierte virale Infektionen der Haut wie dem Eczema herpeticum. Auch hier spielen Staphylokokken und ihre Erkennung durch die angeborene Immunität eine zentrale Rolle, wie kürzlich gezeigt werden konnte. Bakterielle LP von *S. aureus* aktivieren TLR2. TLR2 weist die Besonderheit auf, dass er mit TLR1 oder TLR6 Heterodimere bildet, die hochspezifisch diacylierte LP (TLR2/6) oder triacylierte LP (TLR2/1) erkennen. Eine funktionale Konsequenz der Erkennung verschieden acylierter LP konnte aktuell gezeigt werden [23]. Nur bei Kontakt zu TLR2/6-Liganden, nicht aber zu TLR2/1-Liganden, kann der Entzündung eine Phase starker Immunsuppression folgen. Dabei spielen sog. „myeloid-derived suppressor cells“ (MDSC) eine wichtige Rolle. MDSC wurden zuerst bei Tumorerkrankungen beschrieben, wo sie eine effektive Tumorablewehr durch Inhibition einer gegen den Tumor gerichteten Immunantwort unterdrücken. Wir konnten nun zeigen, dass die Staphylokokken-Besiedelung auf der Haut ebenfalls MDSC induziert und diese MDSC hoch effektiv Immunantworten in der Haut unterdrücken. Bei Untersuchungen an Patienten mit atopischer Dermatitis zeigte sich, dass besonders schwer erkrankte Patienten mit Eczema herpeticum hohe MDSC-Zahlen im peripheren Blut aufwiesen. Es ist dabei anzunehmen, dass die Unterdrückung der kutanen Immunantwort durch MDSC eine effektive antivirale Immunität verhindert und somit einem Eczema herpeticum Vorschub geleistet wird [23]. Überdies weisen diese Erkenntnisse auf fundamentale Konzepte der Regulation von Immunantworten an der Haut hin.

» Die Unterdrückung der kutanen Immunantwort durch „myeloid-derived suppressor cells“ verhindert eine effektive antivirale Immunität

Die MDSC-Induktion und konsekutive Suppression der kutanen Immunantwort ist dabei spezifisch an die Aktivierung des Heterodimers TLR2/6 gekoppelt. Bakterielle Lipoproteine, die das Heterodimer TLR2/1 aktivieren, können keine MDSC induzieren und somit auch kei-

ne Suppression der Immunantwort bewirken (■ Abb. 3). Interessanterweise erfolgt die Erkennung dieser Lipoproteine über TLR2/6 nicht über dendritische Zellen, sondern durch residente Zellen der Haut, wie z. B. Keratinozyten, die nach Aktivierung IL-6 produzieren und damit MDSC induzieren (■ Abb. 4). Lipoproteine von *S. aureus* können je nach Wachstumsphase, pH-Wert und Salzkonzentration in di- oder triacylierter Form vorliegen und das entsprechende Heterodimer aktivieren [17].

In Zusammenschau mit den jetzt neu beschriebenen funktionellen Konsequenzen der Aktivierung des TLR2-Heterodimers ergibt sich folgendes Bild: Während rascher Vermehrung des Bakteriums (logarithmische Wachstumsphase) kommt es zu Ausbildung von triacylierten LP, die die kutane Immunantwort nicht inhibieren, sondern im Fall von Pathogenen eine effektive antiinfektiöse Immunantwort erlauben. Treten die Bakterien in die postlogarithmische Wachstumsphase ein, so werden die LP in ihrer diacylierten Form exprimiert und unterdrücken die kutane Immunantwort. Teleologisch kann dies bei apathogenen Kommensalen als Mechanismus gesehen werden, wie eine kontinuierliche Entzündungsreaktion gegenüber der kutanen Mikrobiota verhindert wird. Im Falle der Staphylokokken-Besiedelung bei Patienten mit atopischer Dermatitis tragen diese Mechanismen allerdings zur Krankheitsverstärkung und -exazerbation bei.

Erkennung von nichtpathogenen Bakterien als therapeutische Option bei atopischer Dermatitis

Die Kolonialisierung der Haut mit Mikroorganismen (kutane „Mikrobiota“) ruft unter physiologischen Zuständen keine Entzündungsreaktion hervor. Es müssen also Mechanismen bestehen, die zu einer Toleranz der Mikrobiota bzw. von nichtpathogenen Keimen führen. In einer Serie von Experimenten konnte gezeigt werden, dass die Erkennung von bakteriellen Bestandteilen des nichtpathogenen Bakteriums *Vitreoscilla* (*V. filiformis*) eine experimentelle Dermatitis im Mausmodell in ihrer Schwere reduziert. Die Erkennung

von *V. filiformis* durch DZ führt dazu, dass diese über Aktivierung des TLR2 hohe Spiegel des antientzündlichen Zytokins IL-10 produzieren. Die zentrale Rolle von IL-10 für die Beendigung einer kutanen Entzündung wurde, wie oben beschrieben, kürzlich publiziert [15]. Durch *V. filiformis* induzierte IL-10 + DZ können nun naive T-Helfer-Zellen in eine spezifische Untergruppe von regulatorischen T-Zellen, die Tr1-Zellen, polarisieren. Tr1-Zellen haben die Eigenschaft, Effektor-T-Zellen, die Entzündungen initiieren und unterhalten, in ihrer Funktion zu hemmen, und können somit eine Entzündungsreaktion dämpfen oder sogar verhindern [28].

» Tr1-Zellen können eine Entzündungsreaktion dämpfen oder sogar verhindern

Die klinische Relevanz dieser Beobachtungen konnte in einer randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudie gezeigt werden. Im Vergleich zur Placebogruppe wiesen Patienten mit atopischer Dermatitis, die mit einer Creme behandelt wurden, die bakterielle Bestandteile von *V. filiformis* enthielt, signifikant niedrigere SCORAD-Werte sowie eine klinisch sichtbare Abheilung der Ekzeme nach 4 Wochen Behandlung auf [10].

Fazit für die Praxis

- Mechanismen des angeborenen Immunsystems erlauben es, auch die Pathogenese der atopischen Dermatitis detaillierter zu verstehen.
- Klinische Beobachtungen, wie z. B. die Suszeptibilität für virale oder bakterielle Infektionen und die damit verbundene Exazerbation der Erkrankung, können auf immunologischer Ebene nachvollzogen werden.
- Dieses Wissen ermöglicht die Entwicklung von neuen Therapien, die gezielt in Prozesse der angeborenen Immunität eingreifen. Als Beispiel seien hier die vielversprechenden Ergebnisse des Einsatzes von IL-4/IL-13-Rezeptor-Antikörpern genannt (Dupilumab). Dupilumab führt neben der Suppression einer Th2-dominanten

Entwicklung während der frühen Phase der atopischen Dermatitis auch zur Reduktion der Chronifizierung der atopischen Dermatitis, indem es in die Konsequenzen einer Aktivierung von TLR2 und IL-4R eingreift [2].

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. T. Biedermann

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Technischen Universität München, Biedersteinerstr. 29
80802 München
Tilo.Biedermann@tum.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenskonflikt. T. Volz erhielt Vortragshonore von La Roche Posay. S. Kaesler, Y. Skabytska und T. Biedermann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Akira S, Takeda K (2004) Toll-like receptor signaling. *Nat Rev Immunol* 4:499–511
2. Beck LA, Thaci D, Hamilton JD et al (2014) Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med* 371:130–139
3. Bieber T (2008) Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 358:1483–1494
4. Biedermann T (2006) Dissecting the role of infections in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 86:99–109
5. Biedermann T, Schwärzler C, Lametschwandner G et al (2002) Targeting CLA/E-selectin interactions prevents CCR4-mediated recruitment of human Th2 memory cells to human skin in vivo. *Eur J Immunol* 32:3171–3180
6. Biedermann T, Lametschwandner G, Tangemann K et al (2006) IL-12 instructs skin homing of human Th2 cells. *J Immunol* 177:3763–3770
7. Breuer K, Häussler S, Kapp A et al (2002) Staphylococcus aureus: colonizing features and influence of an antibacterial treatment in adults with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 147:55–61
8. Fournier B, Philpott DJ (2005) Recognition of Staphylococcus aureus by the innate immune system. *Clin Microbiol Rev* 18:521–540
9. Grewe M, Walther S, Gyufko K et al (1995) Analysis of the cytokine pattern expressed in situ in inhalant allergen patch test reactions of atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol* 105:407–410
10. Gueniche A, Knaudt B, Schuck E et al (2008) Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Br J Dermatol* 159:1357–1363
11. Harder J, Gläser R, Schröder JM (2007) Human antimicrobial proteins effectors of innate immunity. *J Endotoxin Res* 13:317–338

12. Howell MD, Gallo RL, Boguniewicz M et al (2006) Cytokine milieu of atopic dermatitis skin subverts the innate immune response to vaccinia virus. *Immunity* 24:341–348
13. Howell MD, Wollenberg A, Gallo RL et al (2006) Cathelicidin deficiency predisposes to eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 117:836–841
14. Janeway CA Jr, Medzhitov R (2002) Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 20:197–216
15. Kaesler S, Volz T, Skabytska Y et al (2014) Toll-like receptor 2 ligands promote chronic atopic dermatitis through IL-4-mediated suppression of IL-10. *J Allergy Clin Immunol* 134:92–99
16. Kagan JC (2012) Signaling organelles of the innate immune system. *Cell* 151:1168–1178
17. Kurokawa K, Kim MS, Ichikawa R et al (2012) Environment-mediated accumulation of diacyl lipoproteins over their triacyl counterparts in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 194:3299–3306
18. Lemaitre B (2004) The road to Toll. *Nat Rev Immunol* 4:521–527
19. Nomura I, Goleva E, Howell MD et al (2003) Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. *J Immunol* 171:3262–3269
20. Ong PY, Ohtake T, Brandt C et al (2002) Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 347:1151–1160
21. Rieg S, Steffen H, Seiber S et al (2005) Deficiency of dermicidin-derived antimicrobial peptides in sweat of patients with atopic dermatitis correlates with an impaired innate defense of human skin in vivo. *J Immunol* 174:8003–8010
22. Saraiva M, O'Garra A (2010) The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat Rev Immunol* 10:170–181
23. Skabytska Y, Wölbing F, Günther C et al (2014) Cutaneous innate immune sensing of TLR2/6 ligands suppresses T cell immunity by inducing myeloid-derived suppressor cells. *Immunity* 41:762–775
24. Takeuchi O, Akira S (2010) Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 140:805–820
25. Volz T, Nega M, Buschmann J et al (2010) Natural *Staphylococcus aureus*-derived peptidoglycan fragments activate NOD2 and act as potent costimulators of the innate immune system exclusively in the presence of TLR signals. *FASEB J* 24:4089–4102
26. Volz T, Kaesler S, Biedermann T (2012) Innate immune sensing 2.0 – from linear activation pathways to fine tuned and regulated innate immune networks. *Exp Dermatol* 21:61–69
27. Volz T, Biedermann T (2012) Welche Rolle spielt das natürliche Immunsystem bei atopischer Dermatitis? Bestandsaufnahme und Ausblick. *Allergo J* 21:470–478
28. Volz T, Skabytska Y, Guenova E et al (2014) Nonpathogenic bacteria alleviating atopic dermatitis inflammation induce IL-10-producing dendritic cells and regulatory Tr1 cells. *J Invest Dermatol* 134:96–104
29. Walsh KP, Mills KH (2013) Dendritic cells and other innate determinants of T helper cell polarisation. *Trends Immunol* 34:521–530

Pamela Emmerling
Ärztliche Kommunikation
 Als Erstes heile mit dem Wort ...

Stuttgart: Schattauer 2014, 1. Auflage, 264 S., 8 Abb., (ISBN 978-3794529742), 29.00 EUR

Mit einem Vorwort von Frank Ulrich Montgomery

Das Buch von Frau Pamela Emmerling beschreibt anschaulich viele Hürden eines ärztlichen Gesprächs, die es zu umschiffen gilt. In den ersten Kapiteln werden neben den bekannten Kommunikationsmodellen von F. Schulz-von-Thun, Watzlawick, Mehrabian und Rosenberg weitere Modelle aufgeführt, die beeindruckend klar den täglichen Ablauf in der Praxis und in jeder Art von Kommunikation darlegen. Die „eigenen Impulse“ laden jeweils zum Nachdenken, ja sogar zum Bearbeiten ein und veranlassen zum kritischen Blick hinter die eigenen Kulissen eingefahrener Kommunikationsschemata. Im Kapitel „Du Patient – andere verstehen“ werden Grundausrichtungen (z.B. Riemann-Thomann-Modell) und „Lebensverträge“ dargelegt, die häufig unbemerkt Interaktionen zwischen Gesprächspartnern aufzeigen. Die Autorin legt einfach, aber umso anschaulicher die Zusammenhänge in Beispielen dar (Dauer-Mensch, Wechsel-Mensch, Distanz-Mensch, Nähe-Mensch). Übersichtlich lässt sich so das Patientenverhalten zuordnen und verstehen.

Die Transaktionsanalyse findet als Persönlichkeits- und Kommunikationskonzept anschauliche Anwendungsfelder. Häufig kommt es beim Lesen zum Aha-Effekt und zur Reflexion des eigenen wie auch des fremden Verhaltens.

Im Kapitel „Ich Arzt – sich selbst verstehen“ wird versucht, dem Arzt den Spiegel vorzuhalten. Bekannte, aber auch unbekannte Verhaltensweisen und Rollen werden anschaulich dargelegt. Besonders interessant und zum Nachdenken anregend ist die bekannte Darstellung des Rosenthal-Effektes sowie die Darlegung unseres Rollenverhaltens. Vielfach erlebt man große Unterschiede in Bezug auf verschiedene Situationen. Das Buch legt hier

ausdrücklich dar, dass es zu den Kernkompetenzen gehört, sich den Bedürfnissen und Erfordernissen situativ anzupassen.

Letztendlich erhält man mit der Kenntnis über Modelle, Konzepte und Persönlichkeitsmerkmale die Chance, Kommunikationsdefizite zu erkennen, Maßnahmen zu ergreifen und so bessere Leistungen zu erreichen. Bessere Leistungen heißt hier vor allem weniger belastende Kommunikationsdefizite, weniger Missverständnisse, weniger Vorwürfe und weniger Zeitverluste durch unnötige Erklärungen und Korrekturen.

Auch Fragetechniken gehören zum Inhalt des Buches und werden zu einem Kernelement. Oft hat man das Gefühl, der Patient verstehe uns nicht. Wie oft fragt man dann aus Zeitgründen nicht nach. Nach Lesen des Buches erhält man die Möglichkeit, zeitnah das Problem zu erkennen und zu beheben. Wie gut, wenn jetzt die Compliance stimmt.

Entscheidend ist m.E. dass man das Buch mit all seinen umfassenden Möglichkeiten bewusst liest und im Alltag umzusetzen versucht. Es werden die Augen geöffnet. Wer sind wir, wie werden wir gesehen?

- Antreiber oder Quälgeist für Mitarbeiter und Patienten
- Partner und Garant für den Therapieerfolg

Eine sichere Kommunikation ist nicht nur im Umgang mit Patienten, Mitarbeitern, Familie und Freunden erforderlich, hilfreich erscheint sie auch in Prüfungssituationen, im heutigen Wandel der Medizinstrukturen von der Einzelpraxis zum MVZ, von kleinen, überschaubaren Krankenhäusern in Kompetenzzentren und Großkliniken.

Liest man das Buch mit offenen Augen und versucht die Übungen ehrlich durchzuführen und unter den Punkten „die eigenen Impulse“ sich mit sich und den eingefahrenen Strukturen auseinanderzusetzen, so ist das Buch ein Gewinn und eine Hilfe für alle im Job — „alte Hasen“ wie „junge Hüpfen“.

S. Menke (Niebüll)