

Die Seite des Wissenschaftlichen Beirats

Mitglieder des Wissenschaftlichen Beirats kommentieren aktuelle Entwicklungen zum Thema Schuppenflechte.



Heute:

Prof. Dr. Michael P. Schön
Göttingen

Psoriasis betrifft den gesamten Körper

Psoriasis betrifft nicht nur Haut und Gelenke, sondern sie ist eine systemische – also auch andere Organe im Körper beeinflussende – chronisch-entzündliche Erkrankung. An dieser Erkenntnis lassen zahlreiche wissenschaftliche Studien heute keinen Zweifel mehr. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat dies – neben zahlreichen anderen Fakten – in ihrem „Global Report on Psoriasis“ hervorgehoben (deutschsprachige Version: „Globaler Bericht zur Schuppenflechte“). Für Patienten ist dies durchaus bedeutsam, denn ein zu enger Fokus auf Haut und Gelenke wird der Situation vieler Menschen mit Psoriasis nicht ausreichend gerecht. Besonders viel wurde zu Begleiterkrankungen (in ihrer Gesamtheit als Komorbidität bezeichnet) der Psoriasis geforscht, seit in einer größeren Untersuchung aus dem Jahr 2006 ein deutlich erhöhtes Herzinfarkt-Risiko für jüngere Patienten mit schwerer Psoriasis belegt wurde. Allerdings leiden Psoriasis-Patienten nicht nur häufiger an kardiovaskulären Erkrankungen. Bei ihnen treten im Vergleich

Psoriasis ist mehr als eine Hautkrankheit

zur Gesamtbevölkerung auch häufiger Störungen des Stoffwechsels (das sogenannte metabolische Syndrom mit Zuckerkrankheit, Insulinresistenz, starkem Übergewicht, erhöhten Blutfettwerten und Bluthochdruck) sowie psychische Erkrankungen (Depressionen, Angsterkrankungen) auf. Die Lebenserwartung von Menschen mit schwerer Psoriasis ist im Vergleich zu Gesunden insgesamt verkürzt. Aus diesen Gründen wird der Komorbidität der Psoriasis in aktuellen Leitlinien sowie praktischen Empfehlungen viel Aufmerksamkeit gewidmet.

„Alles hängt mit allem zusammen“: ein Beispiel, das wahrhaft zu Herzen geht

Doch warum ist das so? Wie kann die Schuppenflechte mit Erkrankungen anderer Organe zusammenhängen? Zu diesen Fragen pathogenetischer (krankhafter) Verbindungen zwischen Psoriasis und ihren Begleiterkrankungen haben wir in den letzten Jahren viel gelernt. Die Entwicklung und die Anwendung neuer biologischer Therapeutika haben den Erkenntnisgewinn unterstützt. Erhellende Beispiele für die Verbindung zwischen Psoriasis und Herz-Kreislauf-Erkrankungen lassen sich nämlich an den Entzündungsmediatoren (Botenstoffen) Tumornekrosefaktor alpha (TNF α), Interleukin-23 (IL-23) und Interleukin-17A (IL-17A) erkennen. Alle drei Mediatoren dienen als

spezifische therapeutische Zielstrukturen inzwischen zugelassener Medikamente gegen Psoriasis (TNF α -Hemmer sind bereits länger auf dem Markt; in der jüngeren Vergangenheit wurden auch Inhibitoren des IL-17A und IL-23 zugelassen). Außerdem ist die indirekte Hemmung dieser (und weiterer) Mediatoren durch ältere Medikamente wie Fumarsäureester bekannt.

Es wurden pathogenetische Funktionen dieser drei (und auch anderer) Mediatoren erkannt, die sowohl für chronisch-entzündliche als auch kardiovaskuläre Erkrankungen relevant sind (siehe Abbildung). Die Idee, dass Entzündungsmediatoren eine Verbindung zwischen Psoriasis und Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems herstellen, wird durch die Erhöhung von TNF α , IL-23 und IL-17 im Serum von Psoriasis-Patienten und auch durch die Beteiligung dieser (und weiterer) Zytokine (Eiweiße zur Zellregulation) an der Entstehung atherosklerotischer Plaques* gestützt. Patienten mit hohen Serumspiegeln haben nämlich ein signifikant größeres Risiko, Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu entwickeln und an Herzinfarkten oder Schlaganfällen zu sterben. Andererseits sind die Konzentrationen regulatorischer Faktoren, beispielsweise der Zytokine IL-10 und TGF β (transformierender Wachstumsfaktor beta), aber auch ein Transkriptionsfaktor regulatorischer T-Lymphozyten (FoxP3) erniedrigt.

Entzündungsmediatoren sind wohl in jedem Stadium der Entwicklung atherosklerotischer Plaques relevant. So wird IL-17A von Zellen des angeborenen Immunsystems (beispielsweise neutrophilen Granulozyten) sowie auch von bestimmten T-Lymphozyten abgegeben, wobei letztere auch das Zytokin Interferon-gamma (IFN γ) produzieren. Die Kombination aus IL-17 und IFN γ bewirkt, dass Zellen der Blutgefäße ihrerseits IL-6 sowie pro-inflammatorische Chemokine produzieren (Chemokine sind Botenstoffe, die für die Einwanderung von Immunzellen in entzündete Gewebe wichtig sind; hier geht es speziell um die Chemokine CXCL8 und CXCL10).

Entzündung bei Psoriasis verstärkt andere schädliche Einflüsse

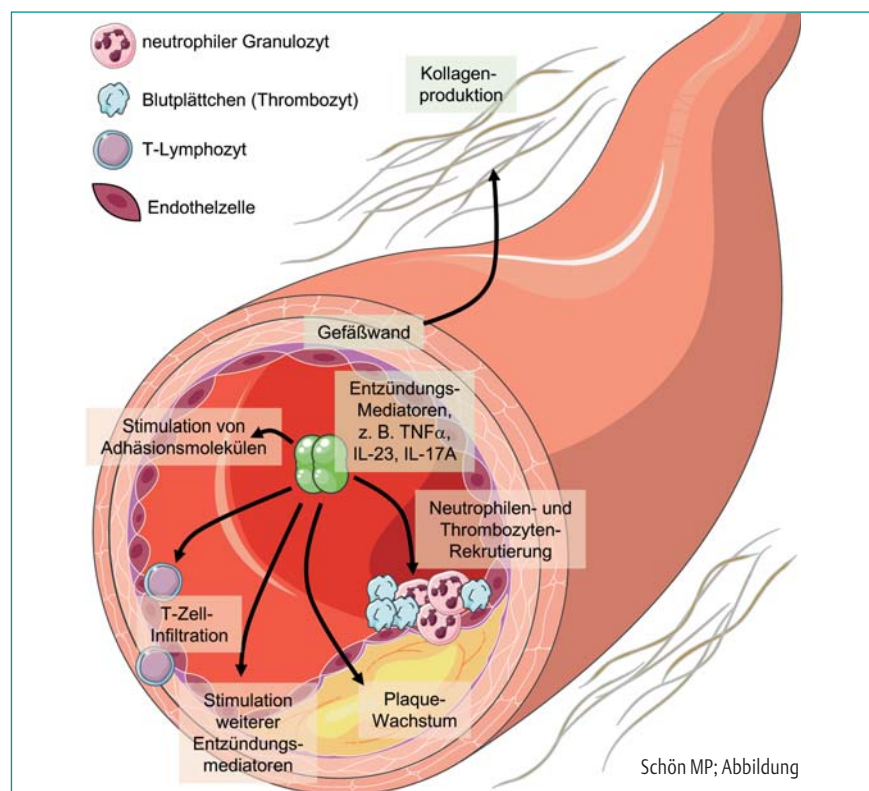
Entzündungs-Zytokine üben noch weitere für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen relevante Funktionen aus. So entwickeln Mäuse, denen Apolipoprotein E (ApoE) fehlt, bei fettreicher Ernährung besonders ausgeprägte atherosklerotische Plaques in ihren Blutgefäßen. Die CD4+ T-Zellen und Makrophagen in diesen Plaques bilden IL-17 und IFN γ in großen Mengen und die Mäuse weisen erhöhte Serumspiegel pro-entzündlicher Zytokine auf. Beweissend für eine wichtige Funktion dieser Mediatoren ist dabei die Beobachtung, dass funktionelle Hemmung (beispielsweise von IL-17) durch Antikörper oder Fusionsproteine die Bildung atherosklerotischer Plaques tatsächlich reduzieren kann. Einen ähnlichen Effekt konnte man in ApoE-defizienten Mäusen beobachten, bei denen aufgrund einer genetischen Manipulation kein IL-17 in Erscheinung trat – auch hier waren sowohl Serumspiegel inflammatorischer Mediatoren als auch die Bildung athe-

rosklerotischer Plaques im Vergleich zu Kontrolltieren vermindert. Ob die Therapie der Psoriasis durch gezielte Hemmung pro-entzündlicher Zytokine auch das Auftreten und den Verlauf kardiovaskulärer Erkrankungen bei Psoriasis-Patienten bessert, wird die Zukunft zeigen. Zumindest theoretisch sollte dies möglich sein. Übrigens gibt es auch Hinweise darauf, dass die Ent-

zündungsmediatoren bei Psoriasis auch mit anderen Begleiterkrankungen wie psychischen oder metabolischen Krankheiten zusammenhängen. ■

*atherosklerotischer Plaques = sich aus fettigen Streifen langsam entwickelnde Ablagerungen in den Blutadern, wobei ein Fettkern von einer Bindegewebsschicht überdeckt ist. Atherosklerotische Plaques können Blutgefäße bis zur Verstopfung verengen,

Literatur beim Verfasser



Entzündungsmediatoren beeinflussen Zellen der Gefäßwand und begünstigen die Entstehung atherosklerotischer Plaques.

Das durch hohe Konzentration pro-entzündlicher Zytokine gekennzeichnete Milieu begünstigt die Entstehung atherosklerotischer Plaques. An der Gefäßwand induzieren Zytokine entzündliche Veränderungen, beispielsweise die Expression von Adhäsionsmolekülen. Dadurch werden T-Zellen, aber auch Zellen des angeborenen Immunsystems (wie neutrophile Granulozyten)

sowie Blutplättchen (Thrombozyten) rekrutiert. Entzündungsmediatoren fördern dadurch auch die Blutgerinnung und die Thrombosierung (Verstopfung) der Gefäße. Bindegewebszellen der Gefäßscheide werden zu Kollagen-Produktion, Lipolyse und Glukose-Verstoffwechslung angeregt. Im Herz haben entzündliche Zytokine ähnliche Wirkungen.