

Das kutane Mikrobiom – von der Besiedelung bis zur atopischen Dermatitis

HiPP Expertenworkshop: Mikrobiom der Haut

INHALT

- Bakterien und Mensch bilden einen Meta-Organismus
- Mikrobiom und Hautgesundheit sind eng verknüpft
- Entwicklung des Haut-Mikrobioms bei Neugeborenen
- Komplexe Interaktionen des kutanen Mikrobioms mit dem Immunsystem
- Aktueller Forschungsstand – was wissen wir vom Haut-Mikrobiom?
- Verändertes Mikrobiom bei Patienten mit atopischer Dermatitis

Als Mikrobiom wird die Gesamtheit der Mikroorganismen (Mikroben) auf bzw. in unserem Körper bezeichnet. Bei den bisher erfassten Vertretern handelt es sich hauptsächlich um Bakterien. Diese stehen meist stellvertretend für alle Mikroorganismen des Mikrobioms (Bakterien, Archaeen, Viren, Pilze).

Erste Erkenntnisse zur Bedeutung des Mikrobioms liegen insbesondere für das Darm-Mikrobiom vor, mittlerweile

rückt aber zunehmend auch das Mikrobiom der Haut in den Mittelpunkt des Interesses. Das Bemühen um ein grundlegendes Verständnis der Rolle der Mikroben für die Aufrechterhaltung eines gesunden Hautmilieus ist zu einem wichtigen Forschungsthema geworden. Dazu zählt zum Beispiel die Frage, wie das Mikrobiom auf die Haut des Säuglings gelangt und welche Faktoren seine weitere Entwicklung beeinflussen. Wie ist ein gesundes Haut-Mikrobiom aufgebaut und wie hängt die Dysregulation des Mikrobioms mit Krankheiten wie der atopischen Dermatitis zusammen? Schließlich ist eine der interessantesten Fragen: Lässt sich das funktionierende Mikrobiom von Anfang an unterstützen oder im Krankheitsfall modulieren? Im Rahmen eines HiPP Expertenworkshops diskutierten die Dermatologen Prof. Dr. Tilo Biedermann (München), PD Dr. Christina Schnopp (München), Dr. Thomas Volz (München) und der Biologe Prof. Dr. Dr. h.c. Thomas Bosch (Kiel) diese Fragestellungen im Bereich Dermatologie anhand aktueller Daten und grundlegender Erkenntnisse.

Die Lebensgemeinschaft Mensch

Mikroorganismen besiedelten schon einige Milliarden Jahre vor den Menschen die Welt. Folglich hat sich der Mensch – ebenso wie alle anderen

höher entwickelten Lebewesen – in engem Kontakt mit ihnen entwickelt. „Unser Körper enthält mindestens so viele Bakterienzellen wie eigene Körperzellen“, verdeutlichte Prof. Bosch.

Aufgrund der engen Wechselwirkungen mit diesen Mikroorganismen prägen Bosch und Kollegen den Begriff „Meta-Organismus“¹. Er drückt aus, dass der Mensch eine „evolutionäre Partnerschaft mit den Mikroorganismen eingegangen ist, die für Stoffwechsel-, Entwicklungs- und Abwehrprozesse von zentraler Bedeutung ist.“

Da sich die Medizin bisher vor allem auf die Beseitigung von pathogenen Bakterien konzentrierte, hat sie die immense Bedeutung der symbiotischen Bakterien für die Gesundheit bzw. Gesunderhaltung des Menschen lange Zeit übersehen. Dabei sind diese den potentiell krankmachenden Keimen zahlenmäßig stark überlegen.

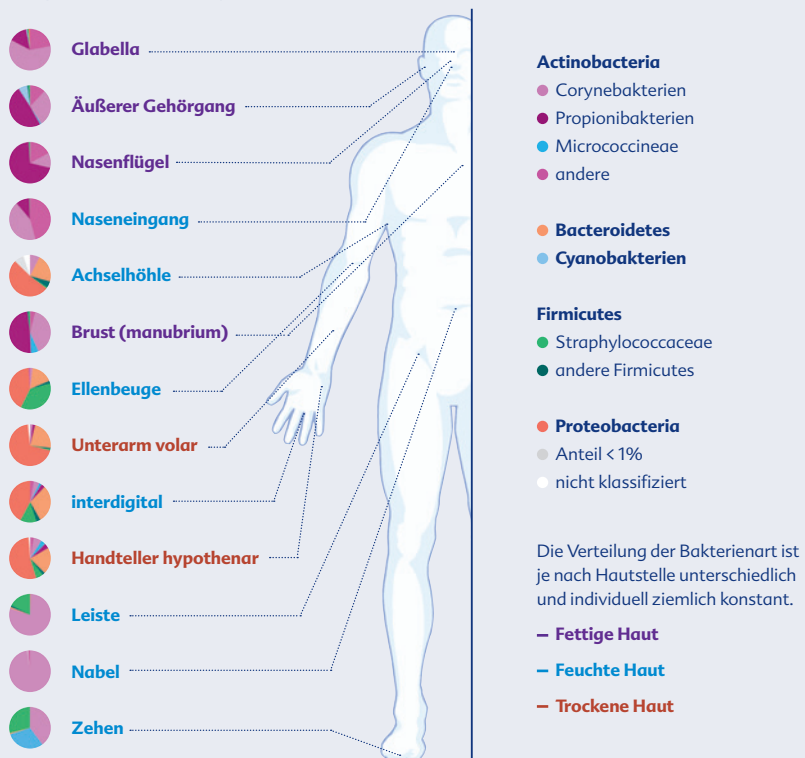
„Wir bilden nicht nur eine Wohngemeinschaft mit den Bakterien. Vielmehr sind sie unsere Partner, die wir pflegen müssen, damit es uns gut geht“, betonte Bosch. Mittlerweile befasst sich die Forschung eingehend mit dem Einfluss des Mikrobioms auf die Gesundheit des Menschen. Sie bedient sich dabei einfacher Modelle, wie des Süßwasserpolypten (Hydra), um die komplexen Zusammenhänge zu verstehen.

Aufgaben des Mikrobioms

Alle Menschen besitzen ein gemeinsames stabiles ‚Kern-Mikrobiom‘, das sie von anderen Spezies unterscheidet (Abb. 1). Zusätzlich hat jeder Mensch ein individuelles und spezifisches Mikrobiom, welches durch die Umgebung, die Ernährung und die Gepflogenheiten (z. B. Cremes auf der Haut) beeinflusst wird². Was ein gesundes Mikrobiom genau ausmacht, ist bislang unbekannt. Laut Bosch sind möglicherweise weniger die verschiedenen Bakterienarten entscheidend, sondern eher die von ihnen hergestellten Stoffwechselprodukte. Solange die Haut oder der Darm gesund sind, spricht dies für ein gesundes Mikrobiom. „Der Wirt gestaltet sein Mikrobiom selbst und zwar mit Hilfe des Immunsystems. Das ist nicht in erster Linie dazu da, Pathogene abzuwehren, sondern das Mikrobiom zu gestalten“, erklärte der Forscher.

Bislang ging man ferner davon aus, dass unsere Zellen Signale aus der unmittelbaren Umgebung direkt über ihre Zellwand empfangen und prozessieren. Dafür sind ihre Oberflächen gespickt mit Sensoren und Rezeptoren. Heute wissen wir aber, dass die meisten Epithelien überlagert sind von einem „Schleim“, der sich bei näherer Betrachtung als ein wohl strukturierter Biofilm erweist, in dem eine komplexe Gemeinschaft von Bakterien lebt. Das Mikrobiom übernimmt daher die Aufgabe, ankommende Umweltsignale zu filtern: Sowohl im Darm als auch auf der Haut gelangen die unterschiedlichen Signale wie Nahrung, Medikamente, UV-Strahlen oder Cremes nicht zuerst auf die Körperzellen sondern zunächst auf eine Bakterien-schicht³. Ob und wie die Umweltsignale dann in den Körperzellen ankommen, hängt laut Bosch entscheidend davon ab, wie das Mikrobiom aufgestellt ist – zumal dieses nicht nur filtert, sondern selbst mit den ankommenden Substanzen interferiert und somit zum Beispiel die Bioverfügbarkeit und Wirksamkeit von Medikamenten herabsetzen oder erhöhen kann³. Eine weitere Funktion des Mikrobioms ist die Kolonisierungsresistenz: Gelangen Pathogene auf

Abb. 1: Unterschiedliche Bakterienarten finden sich an den verschiedenen Körperstellen von Kopf bis Fuß.



Modifiziert nach: Grice & Segre, Nat Rev Microbiol. 2011; 9(4): 244 – 253

ein stabiles Mikrobiom, verhindert die Gemeinschaft der symbiotischen Bakterien deren Kolonisierung – entweder rein mechanisch oder aktiv durch Seznernierung bestimmter Substanzen⁴. Die diversen Interaktionen zwischen den symbiotischen Bakterien gelten daher als wichtige Voraussetzung für die Pathogenabwehr. Ist die Abwehr gestört, etwa durch die Anwendung eines Antibiotikums im Mundbereich, kommt es häufig zu massivem Pilzbefall, der sich im Mund dann als Soor manifestiert. Wie Bosch darlegte, sollte sich ein zukünftiges Medikament daher nicht gegen einzelne Pathogene richten, sondern vielmehr die Gemeinschaft der symbiotischen Bakterien in ihrem Kampf gegen Eindringlinge unterstützen.

Bestärkt wird dieses Postulat durch die Beobachtung, dass impfpräventable Erkrankungen wie Tuberkulose, Mumps oder Hepatitis A in den Industrienatio-

nen zwar zurückgehen, gleichzeitig aber chronische Erkrankungen wie Reizdarmsyndrom, Adipositas, Multiple Sklerose (MS) oder Typ 1 Diabetes stark zunehmen⁵. Laut Bosch gilt die Änderung der symbiotischen Mikrobengemeinschaft als eine hypothetische Erklärung für die Zunahme dieser Erkrankungen.

Interaktion mit Nervenzellen

Es ist seit langem bekannt, dass zwischen der Mikrobiota, dem Darmepithel und dem Immunsystem ein permanenter Informationsaustausch besteht. Aber erst seit Veränderungen in der Mikrobiota auch immer häufiger bei neurologischen und psychischen Erkrankungen wie Multiple Sklerose, Depression, Angststörungen und Autismus beobachtet wurden, begannen Wissenschaftler sich mit der Möglichkeit auseinanderzusetzen, dass die intestinale Mikrobiota auch mit dem Nervensystem

interagieren könnte. Zwar haben die Darmbakterien keinen direkten Kontakt zu den Neuronen im Darmepithel, jedoch können ihre Stoffwechselprodukte mit den Darmepithelzellen und somit über das Blut-, Nerven- und Immunsystem vermutlich mit dem gesamten Organismus kommunizieren. Mehrere Forschergruppen haben gezeigt, dass keimfrei aufgezogene Mäuse – im Vergleich zu Artgenossen mit natürlicher Mikrobiota – veränderte Verhaltensmuster in Bezug auf Stressbewältigung und Ängstlichkeit aufweisen⁶. Zudem weiß man inzwischen, dass nicht nur die Abwesenheit der Darmmikrobiota das Nagerverhalten beeinflusst, sondern auch das Zufüttern bestimmter Bakterienstämme. Wurde Mäusen regelmäßig das Bakterium *Lactobacillus rhamnosus* gegeben, waren diese anschließend weniger ängstlich und wiesen weniger Stresshormone im Blut auf²⁸.

Diese Effekte blieben aus, wenn der Vagusnerv vor Zugabe der Bakterien durchtrennt wurde. Bakterien sind also in der Lage den Vagusnerv zu aktivieren und mit dem Gehirn zu kommunizieren. Interessanterweise haben auch viele Erkrankungen der Haut (Neurodermitis) einen Bezug zum Nervensystem. Es mehren sich die Hinweise, dass auch hier Veränderungen im Hautmikrobiom eine entscheidende Rolle spielen. Zur Beantwortung dieser Fragen gilt es zunächst grundlegende Mechanismen zu entschlüsseln mittels derer die Mikrobiota mit den Hautzellen, Immunzellen, Neuronen und möglicherweise auch dem menschlichen Gehirn kommuniziert.

Entwicklung des Mikrobioms bei Neugeborenen

Die Annahme, dass Babys keimfrei auf die Welt kommen, gilt als überholt. Spätestens bei der vaginalen Geburt gelangen mütterliche Keime auf das Kind. Dies scheint laut Bosch vorteilhaft zu sein, denn Kinder mit Kaiserschnitt haben statistisch einen gesundheitlichen Nachteil für ihr gesamtes Leben. „Obwohl sie kurze Zeit später ebenfalls ein gesundes Mikrobiom aufbauen, scheint in einem entscheidenden Zeit-

fenster während der Entwicklung, der Anstoß für die Ausbildung eines normalen Immunsystems zu fehlen“, verdeutlichte der Experte (**Abb. 2**).

Unmittelbar nach der Geburt (innerhalb einer Stunde), findet sich bei drei von vier vaginal geborenen Babys die mütterliche Vaginalflora als erstes kutanes Mikrobiom⁷. „Demnach erfolgt bei der vaginalen Geburt meist eine direkte Transmission des vaginalen Mikrobioms auf die Haut der Kinder“, erläuterte PD Dr. Schnopp. Kaiserschnitt-Kinder weisen hingegen eine variable Hautflora auf, wobei die Ähnlichkeit zwischen der Hautflora der Mutter und dem eigenen Kind nicht höher ist als zu anderen Kaiserschnitt-Kindern.

Spannend ist laut Schnopp der Befund, dass Kinder, die im laufenden Geburtsvorgang (nach Wehentätigkeit) per Notkaiserschnitt auf die Welt kamen, ein der vaginalen Geburt ähnliches Haut-Mikrobiom aufweisen⁸. „Eine mögliche Erklärung dafür sind aufsteigende Keime während der Geburt“, erklärte die Dermatologin.

In einer relativ kleinen Studie mit insgesamt 30 Kindern unterschieden sich Frühgeborene nicht von reifgeborenen Kindern hinsichtlich der Komposition des Haut-Mikrobioms⁹. Allerdings war die bakterielle Diversität in den ersten vier Lebenswochen umso höher, je reifer die Kinder geboren wurden. Der Geburts-

modus oder die Ernährung spielten in dieser Studie keine Rolle, die Gabe eines Antibiotikums beeinträchtigte jedoch die Diversität des Mikrobioms an bestimmten Körperstellen wie etwa der Ellenbogengrube. Eine Untersuchung belegt, dass sich das vaginale Mikrobiom ‚animpfen‘ lässt, indem man den Müttern vor der Kaiserschnitt-Geburt mit einem sterilen Tuch etwas Vaginalflora entnahm und die Kinder damit – innerhalb einer Stunde nach der Sectio – am Mund, im Gesicht und am Körper betupfte – sogenanntes ‚vaginal seeding‘¹⁰. „Dieser Effekt war sogar noch einen Monat später nachweisbar“, berichtete Schnopp.

Während das Mikrobiom der Haut von Neugeborenen ein relativ homogenes Muster an allen Körperstellen aufweist, beobachtet man bereits nach sechs Wochen das typische Besiedlungsmuster der regionalen Hautzonen, unterschieden nach trockenen, fetten oder feuchten Arealen – analog zu Erwachsenen⁸. Bei Kaiserschnitt-Kindern überwiegen zunächst Stämme von *Propionibacterium* und *Streptococcus*, bei vaginaler Geburt hingegen *Lactobacilli*. Im Alter von sechs Wochen findet sich jedoch kein vom Geburtsmodus abhängiger Unterschied mehr⁸. „Interessant sind jedoch diese Unterschiede bis zur sechsten Woche, da hier möglicherweise ein entscheidendes ‚window of

Abb. 2: Neugeborenes mit Käseschmiere



Fotografie: © shutterstock, Kati Finell

opportunity“ für das Immunsystem besteht, welches die weitere Entwicklung prägt“, erklärte die Dermatologin.

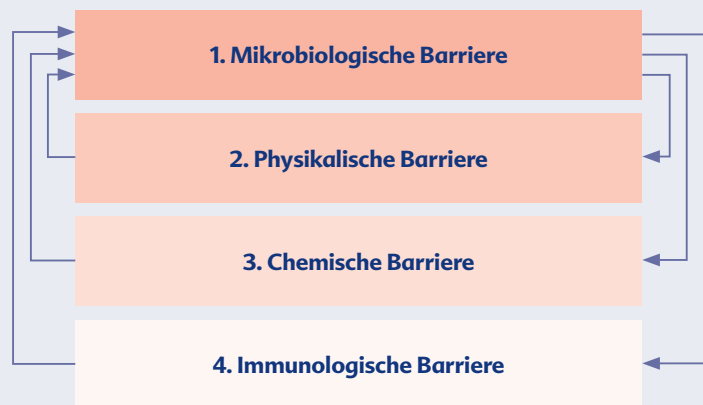
Einflussfaktoren und Umwelt

Das Immunsystem muss die symbiotischen Bakterien des Mikrobioms bereits in einer frühen Lebensphase als ‚eigen‘ erkennen, um keine fehlgeleiteten Immunreaktionen auszulösen. In einem Mausmodell war die Kolonisation der Haut in einer kurzen Zeitspanne nach der Geburt erforderlich, um diese Immuntoleranz zu gewährleisten¹¹.

Diese Zeitspanne war dadurch charakterisiert, dass eine schwarmartige Durchflutung der neonatalen Haut durch toleranzvermittelnde regulatorische T-Zellen (Treg) stattfand. Verhinderte man die Einwanderung gezielt, wurde die Entwicklung der Immuntoleranz vollständig unterbunden. Laut Schnopp könnten die Haarfollikel bei diesem Vorgang eine wichtige Rolle spielen, da hier viele Immunzellen akkumulieren. Welche Bedeutung die Käseschmiere der Neugeborenen hat, wird erst allmählich erkannt. Sie enthält antimikrobielle Peptide sowie antifugale und antiparasitäre Substanzen¹².

„Einige dieser Substanzen könnten immun-regulatorisch eingreifen“, konstatierte Schnopp. Die Dermatologin verwies darauf, dass die Pflege der Neugeborenen-Haut auch das Mikrobiom beeinflussen könne. „Durch das Eincremen sinkt der Wasserverlust und die Wärmeregulation verbessert sich. Zugleich treten weniger Infektionen der Haut auf, da die Hautbarriere geschützt wird. Dies ist eine Milieu-Intervention, die sich positiv auf die mikrobielle Besiedelung bzw. auf Infektionen der Haut auswirken kann.“ In Hinblick auf die atopische Dermatitis (AD) weisen verschiedene Studien darauf hin, dass jene Hochrisikokinder, die täglich mit Basispflege eingecremt wurden, seltener eine AD entwickelten^{13, 14}. Wodurch dieser Effekt zustande kommt – ob etwa die Hautbarriere verbessert wird und damit zugleich das Mikrobiom – ist laut Schnopp bislang nicht bekannt.

Abb. 3: Die Ebenen der kutanen Barriere stehen in wechselseitiger Beziehung



Bildquelle: Prof. Dr. Biedermann, München

Kommunikation der kutanen Barriere-Ebenen

Eine lange bekannte Funktion der Haut ist die physikalische Barriere als Grenze zur Umwelt. Mit der Möglichkeit den pH-Wert zu messen, erkannte man die chemische Barriere der Haut – den Säureschutzmantel. Schließlich entdeckte man die immunologische Barriere. Zu ihr gehören etwa die antimikrobiellen Peptide sowie die Langerhans-Zellen, welche als angeborene Wächterzellen in der Epidermis fungieren und die Haut, vereinfacht gesagt, permanent auf Pathogene überprüfen.

Dazu kommt nach neuesten Erkenntnissen die mikrobiologische Barriere, die sich aus dem kutanen Mikrobiom und dessen Stoffwechselprodukten ergibt. Diese Barriere wirkt sich auf alle anderen Ebenen aus, indem das Mikrobiom etwa den pH-Wert beeinflusst oder mit Zellen der immunologischen Ebene kommuniziert. Wie Prof. Biedermann erklärte, beeinflussen sich die verschiedenen Ebenen gegenseitig: So zeigte sich, dass bei Patienten mit angeborenem Immundefekt das kutane Mikrobiom sowohl quantitativ als auch qualitativ verändert ist¹⁵.

„Die Kommunikation dieser Ebenen – der immunologischen und der mikrobiologischen – ist jedoch sehr komplex und bei weitem noch nicht verstanden“, verdeutlichte Biedermann (**Abb. 3**).

Spannende Untersuchungen befassen sich damit, wie das angeborene Immunsystem zwischen den Signalen von Bakterien des Mikrobioms und denen von Pathogenen unterscheidet¹⁶. Da beide Signale auf die gleichen Signalwege führen, jedoch nur Pathogene eine Immunreaktion auslösen, muss eine komplexe Regulation dahinter stehen. „Man kann sich diese Regulation wie ein Sicherheitsschloss vorstellen; nur wenn alle ‚Zacken‘ des Schlosses übereinstimmen, lässt sich der Schlüssel drehen“, verdeutlichte der Dermatologe.

Mikrobiom: aktueller Forschungsstand

In aktuellen Studien werden derzeit Daten generiert, die in Zukunft ein Gesamtbild zum Haut-Mikrobiom ergeben. Biedermann fasste die wichtigsten Erkenntnisse zusammen:

- Das individuelle humane Haut-Mikrobiom ist über längere Zeit relativ stabil und zeigt z. B. nach dem Waschen mit Seife nur eine kurzfristig veränderte Komposition^{17, 18}.
- Je nach Körperstelle (feucht, trocken, talgig) weist das Mikrobiom unterschiedliche Zusammensetzungen auf. Die interpersonelle Variation ist gering, individuelle Unterschiede finden sich insbesondere bei seltenen Keimen².

- Einzelne Bakteriengruppen spielen im komplexen Zusammenwirken mit der Haut eine Rolle für die Hautgesundheit: So beeinflussen unterschiedliche Staphylokokken-Typen die natürliche Abwehr der Haut durch die Induktion körpereigener Antibiotika – den antimikrobiellen Peptiden (AMPs) – auf unterschiedliche Weise¹⁹. Manche Stämme können die Signalwege einer Entzündungsreaktion aktivieren, andere hemmen sie.
- Wie eine Studie mit keimfreien Mäusen zeigte, ist das kutane Mikrobiom erforderlich, damit eine Immunantwort induziert werden kann. Ohne Mikrobiom waren die Mäuse nicht in der Lage, sich gegen Pathogene zu wehren. Das Mikrobiom ermöglichte ihnen also, ‚ready-for-defense‘ zu sein²⁰.
- Ein weiterer Regulator der adaptiven Immunantwort ist die Lipoteichonsäure (LTA), ein Zellwandbestandteil von Staphylokokken, welche im Mausmodell die Aktivierung von T-Zellen reversibel unterdrücken konnte²¹.
- Eine kürzlich veröffentlichte Studie belegt, dass bestimmte Staphylokokken-Stämme (z.B. *S. epidermidis* und *S. hominis*) ein bislang unbekanntes AMP produzieren, welches gezielt das Wachstum von *S. aureus* hemmt²². *S. aureus* wird häufig auf der Haut von Patienten mit atopischer Dermatitis (AD) gefunden und verschlimmert die Erkrankung.

Haut-Mikrobiom bei atopischer Dermatitis

Die atopische Dermatitis ist eine der häufigsten chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen im Kindes- und Erwachsenenalter. Die typischen Manifestationsstellen sind die Beugeseiten der Extremitäten, Körperstamm und v. a. bei Kindern auch der Gesichtsbereich an denen zunächst stark exsudative Ekzeme auftreten, die im weiteren Verlauf mit Lichenifikation der Haut einhergehen. Kernsymptom ist der Juckreiz (**Abb. 4**). Der Erkrankung liegt eine Störung der

Abb. 4: Typische Manifestationsstellen der atopischen Dermatitis



Fotografie: © Dr. M. Pleimes, Heidelberg

Barrierefunktion zugrunde, wodurch externe Stimuli – die von Hautgesunden toleriert werden – leichter in die Haut eindringen können und dort eine Entzündungsreaktion hervorrufen. „Durch kommt ein Teufelskreis in Gang, denn die kutane Entzündung verstärkt wiederum die Barriestörung“, erklärte Dr. Volz. Die Mikrobiomforschung erweitert die Kenntnis dieser Vorgänge um eine zusätzliche Ebene, da die kutane Mikrobiota die Immunreaktionen in der Haut beeinflussen und modulieren kann.

Der Mikrobiom-Vergleich zwischen gesunden und AD-Patienten zeigte bereits im schubfreien Intervall der Erkrankten eine signifikant erhöhte Besiedelung mit Staphylokokken – vor allem mit *Staphylococcus (S.) aureus*²³. Während eines Schubes stieg die Besiedelung mit *S. aureus* noch an und korrelierte mit der Schwere der Erkrankung. Nach einem Schub rekonstituierte sich das Mikrobiom wieder, erreichte jedoch nie den Zustand der Kontrollpersonen. Auffällig ist zudem die geringere Diversität des AD-Mikrobioms.

Aus diesen Ergebnissen leiteten die Autoren die Hypothese ab, dass die Zunahme von Staphylokokken einem erneuten Schub der atopischen Dermatitis vorausgeht und diesen auslösen kann²³. Mechanistische Hinweise dieser Hypothese finden sich bereits in früheren Studien von Biedermann²⁴. Allerdings gibt es auch die gegenteilige Hypothese, wonach eine Verschlechterung der Haut die Vermehrung von *S. aureus* auslöst. Wie die durch *S. aureus* initiierte Immunreaktion zu einer persistierenden Entzündung der Haut führt, wurde mittlerweile ebenfalls gezeigt²⁵.

Neue Therapieansätze

Die Applikation von Bestandteilen nicht-pathogener Keime auf die Haut verbessert die Symptome. Dies belegt eine randomisierte placebokontrollierte Studie mit 75 Patienten mit milder AD, die für 30 Tage zweimal täglich entweder eine Creme mit Zusatz eines bakteriellen Lysats von *Vitreoscilla filiformis* oder nur die Cremegrundlage auftrugen²⁶.

Verglichen mit Placebo verringerten sich sowohl der Juckreiz als auch der Schweregrad der AD signifikant. Qualitative und quantitative Untersuchungen des Haut-Mikrobioms fanden deutlich weniger *S. aureus*-Kolonien nach Anwendung der *V. filiformis*-Creme. Die zugrunde liegenden immunologischen Vorgänge – immunsuppressive und modulatorische Effekte von *V. filiformis* – wurden mittels in-vitro- und in-vivo-Versuchen aufgeklärt²⁷.

„Bei Patienten mit AD besteht eine gestörte Balance zwischen Immunbarriere und Toleranz auf der einen Seite und der Abwehr von (vermeintlichen) Pathogenen und Entzündungsreaktionen auf der anderen Seite. Die Induktion von regulatorischen T-Zellen durch nicht-pathogene Bakterien könnte eine neue Strategie für die Therapie und Prävention von AD darstellen“, resümierte Volz.

Fazit

Das kutane Mikrobiom wird derzeit intensiv erforscht. Entsprechend umfangreich sind die bereits gewonnenen

Erkenntnisse, wenngleich noch viele Fragen offen sind. Als relativ gesichert gilt, dass das Mikrobiom von vaginal geborenen Kindern durch die Vaginalflora auf das Neugeborene gelangt und sich bereits ab den ersten Lebensstunden weiterentwickelt. Wie diese Entwicklung bei Kaiserschnitt-Kindern verläuft, ist noch nicht ganz klar. Dies ist insofern von Bedeutung, als die frühe Entwicklungsphase des Mikrobioms vermutlich ein entscheidendes Zeitfenster enthält, welches für die Interaktion mit dem Immunsystem essentiell ist und die Gesundheit auf lange Zeit beeinflussen kann. Erforderlich ist hier eine Kausalanalyse, die klärt, wie sich ein Kaiserschnitt-Mikrobiom verglichen mit einem vaginal-übertragenen Mikrobiom langfristig

auswirkt. Eine gesunde Haut geht mit einem ‚gesunden‘ Mikrobiom einher. Das Definieren eines gesunden Mikrobioms ist jedoch nicht einfach. Es wird einerseits dadurch erschwert, dass gesunde Personen individuelle Unterschiede aufweisen. Zusätzlich besteht an verschiedenen Stellen des menschlichen Körpers eine unterschiedliche Zusammensetzung der Mikrobengemeinschaft. Die zunehmende Fähigkeit große Datenmengen intelligent zu analysieren könnte zur Definition des gesunden Mikrobioms beitragen.

Der Vergleich mit dem Mikrobiom von AD-Patienten deutet darauf hin, dass sich eine größere Vielfalt an besiedelnden Bakterien positiv auswirkt. Denn im Krankheitsfall ist die Diversität

per se vermindert und bestimmte Staphylokokken-Spezies überwiegen. Bei Kindern mit einer Vorbelastung für AD stellt die präventive Hautpflege einen vielversprechenden Ansatz dar. Regelmäßig mit Basispflege behandelte Kinder entwickelten in ersten Studien deutlich seltener eine AD im ersten Lebensjahr. Spannend ist der Befund, dass sich durch die Applikation von Bestandteilen eines nicht-pathogenen Bakteriums bei den Ekzemen von AD-Patienten eine Besserung erzielen lässt. Die genauere Kenntnis der zugrunde liegenden Vorgänge könnte weitere Behandlungsansätze ermöglichen.

Dr. Marion Hofmann-Aßmus

Literatur:

- Bosch TC, McFall-Ngai MJ. Metaorganisms as the new frontier. *Zoology* 2011; 114:185-190
- Oh J et al. Biogeography and individuality shape function in the human skin metagenome. *Nature*. 2014; 514(7520):59-64
- Deines P, Bosch T. Transitioning from Microbiome Composition to Microbial Community Interactions: The Potential of the Metaorganism *Hydra* as an Experimental Model. *Front. Microbiol.* 2016; 7:1610
- Fraune S et al. Bacteria–bacteria interactions within the microbiota of the ancestral metazoan *Hydra* contribute to fungal resistance. *ISME J* 2015; 9:1543-1556
- Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *NEJM* 2002; 347(12):911-20
- Collins SM et al. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol.* 2012; 10(11):735-742
- Dominguez-Bello MG et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *PNAS* 2010; 107:11971-11975
- Chu DM et al. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat Med* 2017; 23:314-326
- Pammi M et al. Development of the cutaneous microbiome in the preterm infant: A prospective longitudinal study. *PLOS ONE* 2017; 12(4):e0176669
- Dominguez-Bello MG et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nature Medicine* 2015; 22 (3):250-253
- Scharschmid TC et al. A Wave of Regulatory T Cells into Neonatal Skin Mediates Tolerance to Commensal Microbes. *Immunity* 2015; 43(5):1011-1021
- Tollin M et al. Vernix caseosa as a multi-component defence system based on ploypeptides, lipids and their interactions. 2005; *Cell Mol Life Sci* 62:2390-2399
- Simpson EL et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134(4):818-23
- Horimukai K et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134(4):824-830.e6
- Oh J et al. The altered landscape of the human skin microbiome in patients with primary immunodeficiencies. *Genome Res.* 2013; 23(12):2103-14
- Volz T et al. Innate immune sensing 2.0 - from linear activation pathways to fine tuned and regulated innate immune networks. *Exp Dermatol* 2012; 21:61-69
- Oh J et al. Temporal Stability of the Human Skin Microbiome. *Cell* 2016; 165(4):854-66
- Two AM et al. The Cutaneous Microbiome and Aspects of Skin Antimicrobial Defense System Resist Acute Treatment with Topical Skin Cleansers. *J Invest Dermatol.* 2016; 136(10):1950-1954
- Lai Y et al. Activation of TLR2 by a Small Molecule Produced by *Staphylococcus epidermidis* Increases Antimicrobial Defense against Bacterial Skin Infections. *J Invest Dermatol.* 2010; 130:2211-2221
- Naik S et al. Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals. *Science.* 2012; 337(6098):1115-1119
- Kaesler S et al. *Staphylococcus aureus*-derived lipoteichoic acid induces temporary T-cell paralysis independent of Toll-like receptor 2. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138:780-790
- Nakatsui T et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Science Translational Medicine* 2017; 9(378): eaah4680
- Kong HH et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* 2012 May; 22(5):850-9
- Biedermann T et al. IL-12 Instructs Skin Homing of Human Th2 Cells. *J Immunol* 2006; 177:3763-3770
- Kaesler S et al. Toll-like receptor 2 ligands promote chronic atopic dermatitis through IL-4-mediated suppression of IL-10. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 134(1):92-99
- Gueniche A et al. Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *BJD* 2008; 159(6):1357-1363
- Volz T et al. Nonpathogenic bacteria alleviating atopic dermatitis inflammation induce IL-10-producing dendritic cells and regulatory Tr1 cells. *J Invest Dermatol.* 2014
- Bravo JA et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *PNAS* 2011; 108 (38): 16050–5

Impressum:

HiPP-Expertenworkshop Mikrobiom der Haut
Pfaffenhofen, 20. Oktober 2017

Referenten: Prof. Dr. Tilo Biedermann, München;
PD Dr. Christina Schnopp, München; Dr. Thomas Volz, München;
Prof. Dr. Dr. h.c. Thomas Bosch, Kiel;

Bericht: Dr. Marion Hofmann-Aßmus, Fürstenfeldbruck
HiPP GmbH & Co. Vertrieb KG, Abt. Wissenschaftliches Marketing
Georg-Hipp-Str. 7, 85276 Pfaffenhofen
hipp-fachkreise.de/hipp-fachkreise.at
Titelfoto: Sabine Dürichen