



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2016

Bakterien, Hefepilze und Co

Glatz, Martin

Abstract: Als Hautmikrobiom wird die Gesamtheit aller Mikroorganismen auf unserer Haut bezeichnet. Das Mikrobiom gesunder Haut ist durch eine grosse Vielfalt an verschiedenen Spezies von Bakterien, Pilzen und Viren gekennzeichnet. Die Zusammensetzung des Hautmikrobioms unterscheidet sich signifikant zwischen den einzelnen Hautregionen eines Menschen. Das Hautmikrobiom spielt wahrscheinlich eine wichtige Rolle bei der Entstehung und dem Verlauf von entzündlichen Hauterkrankungen, wie z.B. der atopischen Dermatitis.

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-131656>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Glatz, Martin (2016). Bakterien, Hefepilze und Co. *Dermatologie Praxis*:1-8.

Bakterien, Hefepilze und Co.

Als Hautmikrobiom wird die Gesamtheit aller Mikroorganismen auf unserer Haut bezeichnet. Das Mikrobiom gesunder Haut ist durch eine grosse Vielfalt an verschiedenen Spezies von Bakterien, Pilzen und Viren gekennzeichnet. Die Zusammensetzung des Hautmikrobioms unterscheidet sich signifikant zwischen den einzelnen Hautregionen eines Menschen. Das Hautmikrobiom spielt wahrscheinlich eine wichtige Rolle bei der Entstehung und dem Verlauf von entzündlichen Hauterkrankungen, wie z.B. der atopischen Dermatitis.



Der gesunde menschliche Körper ist ein Ökosystem, das von verschiedenen Mikroorganismen besiedelt wird. Aktuelle Schätzungen gehen davon aus, dass wir aus etwa gleich vielen Bakterienzellen bestehen wie aus menschlichen Zellen. Die Gesamtheit dieser Mikroorganismen in unserem Körper wird als Mikrobiom bezeichnet. Je nach beobachtetem Organsystem unterscheidet man z.B. das Darmmikrobiom vom vaginalen Mikrobiom, vom Mikrobiom der Atemwege oder vom Hautmikrobiom. Im folgenden Beitrag möchten wir uns mit dem Hautmikrobiom und dessen Bedeutung für die Entstehung von Hautkrankheiten beschäftigen. Schliesslich stellt die Haut unser grösstes Organ dar und bildet eine wichtige Grenzfläche zu unserer Umwelt.

Neue Analysemethoden haben die Erforschung des Hautmikrobioms ermöglicht

Die Erforschung des Hautmikrobioms hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Ermöglicht wurde die Erforschung des komplexen Hautmikrobioms durch die breite Verfügbarkeit neuer molekularbiologischer Analysemethoden. Allen voran ist hier das Next-Generation-Sequencing (NGS) zu nennen. Erst seit der Einführung von NGS kann die gesamte DNA in einer Hautprobe analysiert und taxonomisch zu verschiedenen Genera und Spezies zugeordnet werden. Dadurch konnte erstmals das tatsächliche und komplexe Bild des Hautmikrobioms dargestellt werden. Das ist ein entscheidender Vorteil gegenüber herkömmlichen Methoden wie der

Kultivierung, mit denen man nur ausgewählte und vor allem leicht anzüchtbare Mikroorganismen wie z.B. das Bakterium *Staphylococcus aureus* darstellen und untersuchen kann. Federführend bei der Einführung des NGS in die Hautmikrobiomforschung war eine Arbeitsgruppe am U.S. National Institute of Health in Bethesda, MD. Dieser Arbeitsgruppe gelang es erstmals das gesamte Spektrum der Bakterien und Pilze wie auf einer Landkarte der Haut darzustellen. Für das bakterielle Hautmikrobiom wurde gezeigt, dass seborrhoischen Körperregionen durch Propionibakterien dominiert werden, während in intertriginösen Regionen Corynebakterien und auf trockenen Hautarealen Proteobakterien vorherrschen [1]. Bei den Pilzen dominiert auf den meisten untersuchten Körperstellen der Hefepilz *Malassezia* spp., wobei die Zusammensetzung von einzelnen *Malassezia*-Arten zwischen den Körperstellen sehr unterschiedlich ist [2].

Das Hautmikrobiom ist vielfältig und Regionen spezifisch

Nach den bisherigen Forschungsergebnissen kann das Mikrobiom gesunder Haut nach zwei Prinzipien definiert werden. Erstens ist das Mikrobiom gesunder Haut durch eine besondere Vielfalt verschiedener mikrobieller Spezies charakterisiert. Umgekehrt ist bei Hauterkrankungen wie dem atopischen Ekzem eine eingeschränkte Vielfalt des Hautmikrobioms messbar. So kommt es bei Schüben des atopischen Ekzems an den betroffenen Hautstellen zu einer Vermehrung von *S. aureus* und einer Verdrängung von anderen Bakterien-Spezies. Allerdings bleibt es nach wie vor unklar, ob diese Vermehrung von *S. aureus* die Ursache oder vielmehr Folge des Ekzemschubes ist [3]. Bei Abheilung der Ekzeme gleicht sich die Vielfalt des Hautmikrobioms wieder gesunder Haut an. Als zweites Prinzip gesunder Haut hat sich gezeigt, dass die Zusammensetzung des Hautmikrobioms typisch für jede Hautregion innerhalb eines Individuums ist. So wird das Hautmikrobiom an der Ellenbeuge durch andere Mikroorganismen dominiert als an der Wange. Interessanterweise sind diese Unterschiede zwischen einzelnen Hautregionen viel deutlicher als die Unterschiede einer bestimmten Hautregion zwischen zwei Individuen. Kurz gesagt: Das Hautmikrobiom Ihrer Ellenbeuge ist dem Hautmikrobiom meiner Ellenbeuge viel ähnlicher als dem Hautmikrobiom Ihrer eigenen Wange. Es gibt lediglich Spekulationen darüber, welche Faktoren die Zusammensetzung des Mikrobioms auf bestimmten Hautstellen beeinflussen. Dabei könnten der Haut pH-Wert, der Lipidgehalt der Haut oder die Oberflächentemperatur eine Rolle spielen. Genau wissen wir es nicht.

Das Hautmikrobiom ist für die Entstehung von Hautkrankheiten wichtig

Nach allem was wir bisher wissen, ist das Hautmikrobiom essentiell für die Homöostase unserer Haut. Die Besiedelung unserer Haut mit Kommensalen, also nützlichen Mikroorganismen, scheint vor einer Besiedelung der Haut mit pathogenen Mikroorganismen zu schützen. Das kann zumindest teilweise durch die Produktion von antimikrobiellen Peptiden durch kommensale Bakterien wie *Streptococcus epidermidis* erklärt werden. Diese antimikrobiellen Peptide sind gegen pathogene Bakterien wie *S. aureus* wirksam und verhindern deren Wachstum. Die Rolle des Hautmikrobioms bei der Entstehung und dem Verlauf von entzündlichen Hauterkrankungen wird intensiv untersucht. Als Beispiel verdient der Hefepilz *Malassezia* spp. eine ausführliche Diskussion, weil er nicht nur der häufigste Pilz auf gesunder Haut, sondern auch mit verschiedenen Hauterkrankungen assoziiert ist. Er stellt somit das klassische Mikrobiomparadigma von Kommensalen versus pathogenen

Der Hefepilz *Malassezia spp.* spielt eine Rolle bei atopischer Dermatitis

Der Hefepilz *Malassezia spp.* ist Teil des gesunden Hautmikrobioms von Menschen und Säugetieren [4]. Die Gattung umfasst derzeit 14 Spezies, von denen neun häufig auf menschlicher Haut nachgewiesen werden (**Tab. 1**). Diesen *Malassezia*-Spezies fehlen eigene Enzyme zur Synthese von wichtigen Lipiden, weswegen man *Malassezia spp.* in besonderer Dichte auf den seborrhischen Hautarealen wie Kopf, Hals und oberer Rumpf findet. Obwohl *Malassezia spp.* also ein klassischer Kommensale ist, scheint er mit häufigen Hauterkrankungen assoziiert zu sein; z.B. mit Pityriasis versicolor, dem seborrhischen Ekzem und der atopischen Dermatitis. Im Folgenden soll die Rolle von *Malassezia spp.* bei der atopischen Dermatitis (AD) näher beleuchtet werden.

Tab. 1: Taxonomie des *Malassezia* Genus

Malassezia-Spezies	Isoliert von humaner Haut	Isoliert von Säugetier-Haut	Erstbeschreibung (Jahr)
<i>M. caprae</i>		×	2007
<i>M. cuniculi</i>		×	2011
<i>M. dermatis</i>	×		2002
<i>M. equina</i>		×	2007
<i>M. furfur</i>	×	×	1889
<i>M. globosa</i>	×	×	1996
<i>M. japonica</i>	×		2003
<i>M. nana</i>		×	2004
<i>M. obtusa</i>	×		1996
<i>M. pachydermatis</i>		×	1925
<i>M. restricta</i>	×		1996
<i>M. slooffiae</i>	×	×	1996
<i>M. sympodialis</i>	×	×	1990
<i>M. yamatoensis</i>	×		2004

Die AD ist eine chronisch entzündliche Hauterkrankung, die durch immer wiederkehrende, stark juckende Ekzeme charakterisiert ist [5]. Die Prävalenz der AD in den Industrieländern hat sich in den letzten 30 Jahren verdreifacht. Hier sind 15–30% der Kinder und bis zu 10% der Erwachsenen betroffen. Trotz seiner epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Bedeutung ist die Pathogenese der AD noch nicht vollständig geklärt. Jedenfalls ist die Haut von Patienten mit AD durch eine gestörte Barrierefunktion und ein verändertes Immunsystem im Vergleich zu Hautgesunden charakterisiert [5]. Diese beiden Faktoren scheinen das Hautmikrobiom zu beeinflussen. Tatsächlich haben bisherige Untersuchungen die pathogenetische Rolle des ansonsten kommensalen *Malassezia spp.* bei der AD untermauert. So fällt auf, dass mehr als 50% aller erwachsenen Patienten mit AD gegen *Malassezia spp.* sensibilisiert sind. Sie zeigen also entweder einen positiven Hautpricktest oder haben *Malassezia spp.*-spezifische IgE-Antikörper im Serum. Im Vergleich dazu sind Hautgesunde gewöhnlich nicht gegen *Malassezia spp.* sensibilisiert, obwohl auch sie regelhaft mit diesem Kommensalen besiedelt sind [6]. Ausserdem korreliert der Serumtiter von *Malassezia spp.*-spezifischen IgE-Antikörpern mit dem Schweregrad des atopischen Ekzems bei Erwachsenen [7]. Die pathogenetischen Mechanismen, die hinter dieser Sensibilisierung stehen, sind zumindest teilweise aufgeklärt.

Die Sensibilisierung erfolgt über immunogene Proteine (oder Allergene) der Hefen, welche durch die bei der AD typischerweise gestörten Hautbarriere in tiefere Hautschichten, wie die untere Epidermis und Dermis, vordringen und dort von dendritischen Zellen erkannt werden. Diese Erkennung führt zur Aktivierung von T- und B-Lymphozyten und schliesslich zur Produktion von *Malassezia spp.*-spezifischen IgE-Antikörpern.

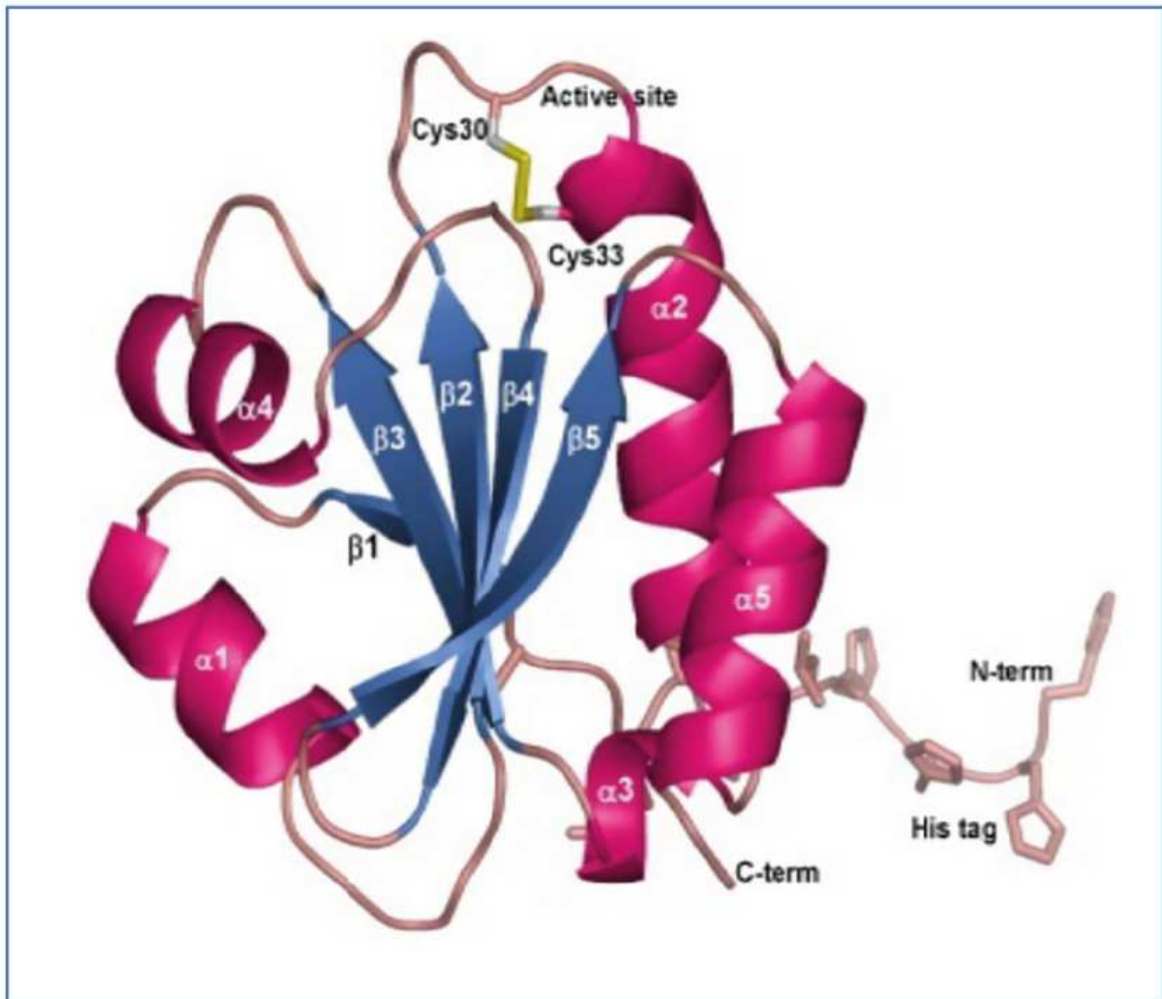


Abb. 1: Struktur des *Malassezia spp.* allergens Mala s 13

Bisher wurden 14 Allergene von *Malassezia spp.* identifiziert, die eine solche IgE-Antikörper-Produktion initiieren (**Abb. 1, Tab. 2**). Schon vor einiger Zeit konnte bewiesen werden, dass *Malassezia spp.* in einer fast pH-neutralen Umgebung, wie sie für die Haut von Patienten mit AD charakteristisch ist, mehr Allergene produzieren und sezernieren als bei einem sauren pH-Wert, wie er gesunder Haut entspricht [8]. Einige Allergene führen jedoch nicht nur zur Produktion von IgE, sondern können direkt Ekzeme an der Haut verursachen. Beispielsweise besitzt das Allergen Mala s 11, eine Mangansuperoxiddismutase der Spezies *Malassezia sympodialis*, eine zu 50% homologe Aminosäuresequenz mit der humanen Mangansuperoxiddismutase in Keratinozyten der Haut [9]. Eine Sensibilisierung gegen Mala s 11 kann daher autoreaktive T-Lymphozyten induzieren, die sowohl gegen das fungale als auch gegen das sehr ähnliche humane Enzym in Keratinozyten gerichtet sind. In klinischen Versuchen wurde gezeigt, dass das Auftragen von Mala s 11 auf die Haut von Patienten mit AD wahrscheinlich über diesen T-Zell-vermittelten Mechanismus tatsächlich zu Ekzemen führt.

Tab. 2: *Malassezia* spp. Allergene

Allergen	Spezies	Masse (kDa)	Funktion	Sensibilisierungsrate (%)
Mala f 2	<i>M. furfur</i>	21	Peroxisomales Membranprotein	72
Mala f 3	<i>M. furfur</i>	20	Peroxisomales Membranprotein	70
Mala f 4	<i>M. furfur</i>	35	Mitochondriale Malatdehydrogenase	83
Mala s 1	<i>M. sympodialis</i>	36		unbekannt
Mala s 5	<i>M. sympodialis</i>	19		unbekannt
Mala s 5	<i>M. sympodialis</i>	18	Cyclophilin	92
Mala s 7	<i>M. sympodialis</i>	22		40–60
Mala s 8	<i>M. sympodialis</i>	16		40–72
Mala s 9	<i>M. sympodialis</i>	11		24–36
Mala s 10	<i>M. sympodialis</i>	86	Heat shock protein70	69
Mala s 11	<i>M. sympodialis</i>	23	Mangan Superoxid Dismutase	43–75
Mala s 12	<i>M. sympodialis</i>	67	Glukose-Methanolcholin Oxidoreduktase	62
Mala s 13	<i>M. sympodialis</i>	13	Thioredoxin	50
MGL_1304	<i>M. globosa</i>	17		62

Weitere Mechanismen, über die *Malassezia* spp. zur Ekzementstehung beiträgt, sind beschrieben, wie z.B. die Aktivierung von Toll-like Rezeptoren und die nachfolgende Ausschüttung proinflammatorischer Mediatoren durch dendritische Zellen oder Keratinozyten [10]. Weitere mögliche Mechanismen, über die *Malassezia* spp. zur Entzündung bei der AD beiträgt, sind in **Abbildung 2** zusammengefasst.

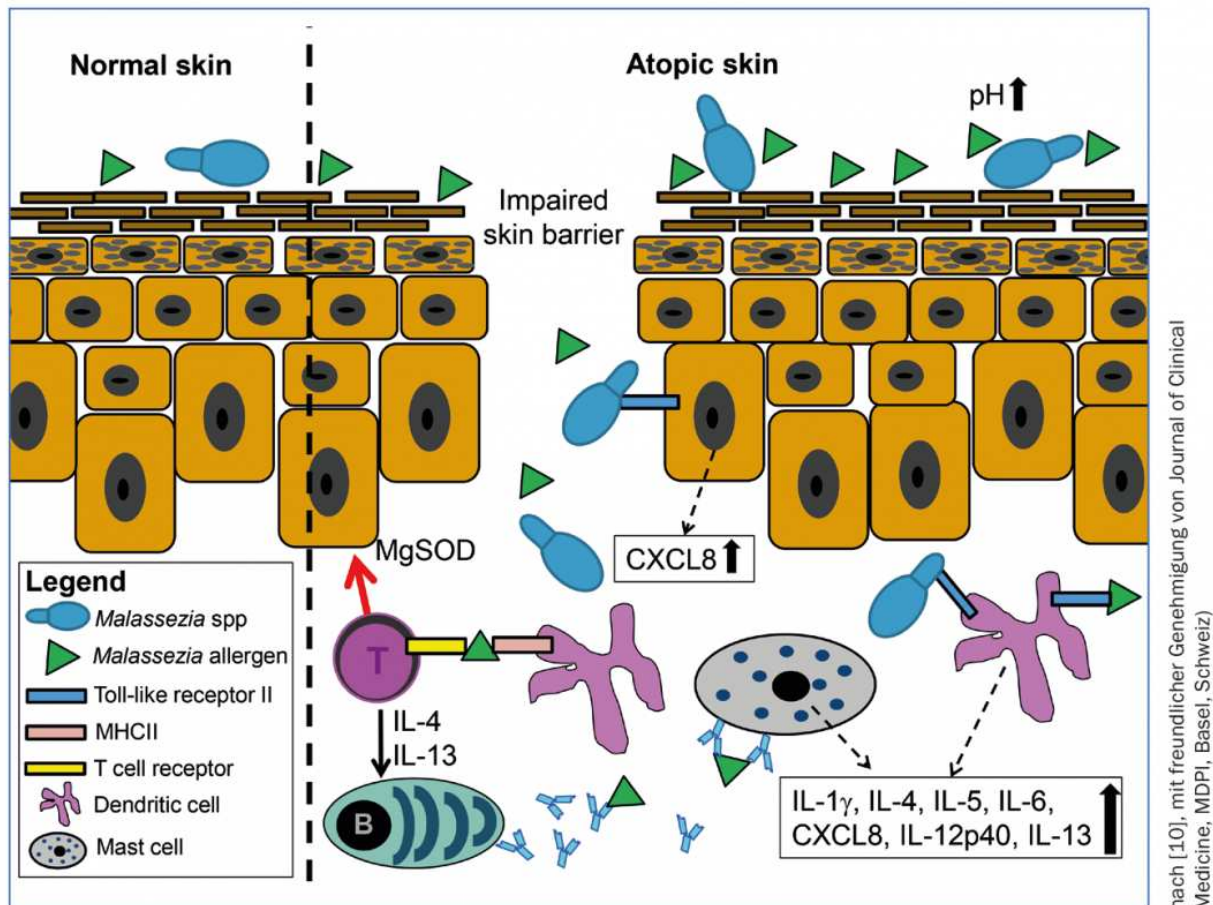


Abb. 2: Pathogenetische Mechanismen über die *Malassezia* spp. zur Entzündung bei atopischer Dermatitis beträgt

Bedeutung für die Praxis

Der Nachweis einer Sensibilisierung gegen *Malassezia* spp. kann dann sinnvoll sein, wenn eine antimykotische Therapie der AD überlegt wird. Zur Messung *Malassezia* spp.-spezifischer IgE-Antikörper stehen zumindest zwei kommerzielle und standardisierte Testkits zur Verfügung: ImmunoCAP® m70 oder ImmunoCAP® m227, Thermo Scientific, www.phadia.com). Der Test m227 basiert im Gegensatz zu m70 auf verschiedenen *Malassezia*-Spezies und scheint daher eine höhere Sensitivität zu haben. Es könnte durchaus sinnvoll sein, bei denjenigen Patienten mit AD, die gegen *Malassezia* spp. sensibilisiert sind, eine systemische antimykotische Therapie mit Azol-Antimykotika zu versuchen. Gerade die systemischen Therapieoptionen bei der AD sind sehr eingeschränkt, da Cyclosporin das in vielen Ländern einzig zugelassene Medikament zur systemischen Therapie der AD ist. Neben der eigentlichen antimykotischen Wirkung hemmen Azol-Antimykotika die Ausschüttung der pro-inflammatorischen Interleukine IL-4 und IL-5 durch Lymphozyten. Vor allem IL-4 und IL-5 spielen eine bedeutende pathogenetische Rolle bei der AD.

Literatur:

1. Grice EA, et al.: Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science* 2009; 324(5931): 1190-1192.
2. Findley K, et al.: Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature* 2013; 498(7454): 367-370.
3. Kong HH, et al.: Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res* 2012; 22(5): 850-859.
4. Gaitanis G, Magiatis P, Hantschke M, Bassukas ID, Velegraki A: The *Malassezia* genus in skin and systemic diseases. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25(1): 106-141.
5. Bieber T: Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2008; 358(14): 1483-1494.
6. Casagrande BF, et al.: Sensitization to the yeast *Malassezia sympodialis* is specific for extrinsic and intrinsic atopic eczema. *J Invest Dermatol* 2006; 126(11): 2414-2421.
7. Glatz M, et al.: *Malassezia spp.*-specific Immunoglobulin E Level is a Marker for Severity of Atopic Dermatitis in Adults. *Acta Derm Venereol* 2015b; 95(2): 191-196.
8. Selander C, Zargari A, Mollby R, Rasool O, Scheynius A: Higher pH level, corresponding to that on the skin of patients with atopic eczema, stimulates the release of *Malassezia sympodialis* allergens. *Allergy* 2006; 61(8): 1002-1008.
9. Vilhelmsson M, et al.: Mutational analysis of amino acid residues involved in IgE-binding to the *Malassezia sympodialis* allergen Mala s 11. *Mol Immunol* 2008; 46(2): 294-303.
10. Glatz M, Bosshard PP, Hoetzenecker W, Schmid-Grendelmeier P: The Role of *Malassezia spp.* in Atopic Dermatitis. *J Clin Med* 2015a; 4(6): 1217-1228.

DERMATOLOGIE PRAXIS 2016; 26(4): 5-8

Dr. med. Martin Glatz

Copyright (PDF):

Der Download des PDFs und dessen Nutzung unterliegt den AGBs der PRIME PUBLIC MEDIA AG. Bei Bereitstellung des PDFs in digitaler Form für Dritte (z.B. Download auf Ihrer Website etc.) bitten wir Sie höflich, uns dies unaufgefordert und schriftlich mit Link an info@primemedic.ch anzugeben.